

Aus dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik des Klinikums Fulda gAG  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Neumann-Haefelin

---

**Vergleich der Doppler-/Duplexsonographie und MR-Angiographie in der  
Diagnostik von Stenosen der A. carotis interna (ACI)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Oleg Hein**

aus Fergana / Usbekistan

Marburg 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 09.09.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. M. Rothmund
Referent:	Prof. Dr. med. A. H. Jacobs
1. Korreferent:	Prof Dr. med. S. Bien

Meiner Frau Irina und meinem Sohn Anton gewidmet

„Darin besteht das Wesen der Wissenschaft. Zuerst denkt man an etwas, das wahr sein könnte. Dann sieht man nach, ob es der Fall ist und im Allgemeinen ist es nicht der Fall.“

Bertrand Russell (1872-1970)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Liste der Abkürzungen.....</b>	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Die zerebrale Ischämie .....	1
1.2. Die Rolle der Stenose der A. carotis interna (ACI) in der Genese der zerebralen Ischämie.....	2
1.3. Diagnostik und Therapie der ACI-Stenosen.....	4
1.3.1. Einsatz der nicht- bzw. wenig invasiven Untersuchungsmethoden in der Diagnostik der hochgradigen ACI-Stenosen .....	7
1.3.2. Keine allgemein akzeptierten duplexsonographischen Kriterien bzw. einheitliche Untersuchungsstrategien für die MRA .....	8
1.4. Die Rolle der Stenosen der weiteren gehirnversorgenden Gefäße bei der Entstehung der zerebralen Ischämie .....	9
1.4.1. Darstellung der Zusatzinformationen gewonnen durch die Doppler-/Duplexsonographie und MRA in der bisherigen Literatur .....	10
1.5. Fragestellung der Arbeit.....	11
<b>2. Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>13</b>
2.1. Ultraschall .....	13
2.1.1. Physikalische Grundlagen.....	13
2.1.1.1. Doppler-Prinzip .....	14
2.1.2. Doppler-/Duplexsonographie .....	15
2.1.2.1. Verfahren der Dopplersonographie.....	15
2.1.2.2. Signaldokumentation in der Doppler-/Duplexsonographie.....	16
2.2. Magnetresonanztomographie (MRT) .....	17
2.2.1. Physikalische Grundlagen.....	17
2.2.2. Bestandteile des MR-Tomographen .....	20
2.2.3. Magnetresonanztomographie (MRA) .....	21
2.2.3.1. Time-of-flight – MRA (TOF-MRA) .....	21
2.2.3.2. Kontrastmittelunterstützte MRA (CE-MRA).....	25
2.2.3.3. Phasenkontrast - MRA (PC-MRA) .....	26
2.3. Stenosegraduierung.....	28
2.3.1. Stenosegraduierung in der Doppler-/Duplexsonographie .....	28

2.3.2.	Stenosegraduierung in der Magnetresonanzangiographie .....	32
<b>3.</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>33</b>
3.1.	Patientenkollektiv .....	33
3.2.	Gerätebeschreibung.....	33
3.2.1.	Doppler-/Duplexsonographie .....	33
3.2.2.	Magnetresonanztomographie (MRT) .....	34
3.3.	Beurteilung der Befunde .....	34
3.3.1.	Doppler-/Duplexsonographie .....	34
3.3.2.	Magnetresonanzangiographie (MRA) .....	35
3.4.	Statistische Auswertung.....	35
3.4.1.	Korrelationskoeffizient nach Pearson zum Vergleich der Stenosegraduierung der ACI mittels Duplexsonographie und MRA .....	36
3.4.2.	Chi-Quadrat-Test nach McNemar zur Beurteilung der Zusatzinformationen der beiden Methoden .....	37
3.4.3.	Kappa-Statistik zum Methodenvergleich.....	39
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
4.1.	Patientenkollektiv: Alters- und Geschlechterverteilung, Verteilung der Diagnosen und Risikofaktoren .....	42
4.2.	Verteilung der ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden.....	43
4.2.1.	Verteilung der ipsilateralen ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden .....	43
4.2.2.	Verteilung der kontralateralen ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden.....	44
4.3.	Ermittlung des Durchschnittswertes für die systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) für die jeweilige Stenosegruppe in der Doppler-/Duplexsonographie .....	45
4.4.	Korrelation der ipsi- und kontralateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden .....	47
4.4.1.	Korrelation der ipsilateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden .....	48
4.4.2.	Korrelation der kontralateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden .....	51
4.5.	Zusatzinformationen der beiden Untersuchungsmethoden .....	55

4.5.1.	Verteilung der durch die beiden Untersuchungsmethoden gewonnenen Zusatzinformationen nach ihrer klinischen Relevanz.....	56
4.5.2.	Topographische Verteilung der durch die beiden Untersuchungsmethoden gewonnenen Zusatzinformationen .....	57
4.6.	Die Aufdeckung der Tandemstenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden.....	59
4.6.1.	Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen: Alters- und Geschlechterverteilung, Verteilung der Diagnosen, Verteilung der Risikofaktoren .....	60
4.6.2.	Lokalisation der ipsilateralen Tandemstenosen in beiden Untersuchungsmethoden.....	61
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>Abstract</b>	<b>.....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>94</b>
8.1.	Dopplersonographische Untersuchung.....	94
8.2.	Doppler-/Duplexsonographie (Untersuchungsbogen) der Klinik für Neurologie des Klinikums Fulda.....	95
8.3.	MRA-Protokolle .....	96
	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>98</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>99</b>

### Liste der Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ASS	Acetylsalicylsäure
CE-MRA	Contrast Enhanced MRA
CTA	Computertomographie-Angiographie
CW-Dopplersonographie	Continuos-Wave-Dopplersonographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ECST	European Carotid Surgery Trial
EDV	Enddiastolic Velocity (enddiastolische Strömungs- geschwindigkeit)
EEA	Eversionsendarteriektomie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FOV	Field of View
HF	Hochfrequenz
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MCI	Myocardial Infarction
MIP	Maximum Intensity Projektion
MOTSA	Multiple-Overlapping-Thin-Slab-Aquisition
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NNT	Number Needed to Treat
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PC-MRA	Phasenkontrast - MRA
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz



PRIND	Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit
PSV	Peak Systolic Velocity (maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit)
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PW-Dopplersonographie	Pulsed-Wave-Dopplersonographie
TE	Echozeit
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOF-MRA	Time-of-Flight – MRA
TONE	Tilted-Optimized-Nonsaturating-Excitation
TR	Repetitionszeit
VHF	Vorhofflimmern



## **1. Einleitung**

### **1.1. Die zerebrale Ischämie**

Als Schlaganfall oder apoplektischer Insult wird ein plötzlich aufgetretenes neurologisches Defizit mit oder ohne begleitende Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörung bezeichnet (Berlit 2006).

Nach der Dauer der Symptomatik werden zerebrale Ischämien klinisch in Apoplexe (Dauer der Symptomatik >24h) und transitorische ischämische Attacken (TIA, Dauer der Symptomatik <24h) unterteilt. Der Begriff (prolongiertes) reversibles ischämisches neurologisches Defizit ((P)RIND) sollte nicht mehr benutzt werden. Auch die Begriffe Apoplex und TIA sowie die o.g. Zeitgrenzen sind klinisch gewählte Zeitfenster, die für das diagnostische und therapeutische Vorgehen nur noch bedingt hilfreich sind, da auch klinisch stumme Prozesse oder flüchtige neurologische Defizite oft mit dem bildmorphologischen Korrelat eines zerebralen Infarktes einhergehen (Bendszus et al. 1999; Berlit 2006).

Die zerebrale Ischämie stellt den größten Anteil in der Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen dar. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 356.024 Patienten wegen zerebrovaskulärer Erkrankungen stationär behandelt, 63.127 davon starben (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009a; b). Den größten Anteil mit 51.830 Patienten (82%) stellten dabei die Sterbefälle aufgrund der zerebralen Ischämie dar (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009b). Obwohl die Sterblichkeit aufgrund der zerebrovaskulären Erkrankungen in den letzten zwei Jahrzehnten stetig abnimmt (im Jahr 1998 betrug sie noch 90.194 Patienten), belegt sie in der Todesursachenstatistik immer noch den dritten Rang hinter den kardiovaskulären Erkrankungen und malignen Neubildungen (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009b).

Als Ursache für den deutlichen Rückgang der Sterblichkeit wird an erster Stelle die Verbesserung der Versorgung der Schlaganfallpatienten in spezialisierten Stroke Units sowie Erweiterung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten vermutet (Jorgensen et al. 1995; Lange & Ziese 2006).

Die zerebrale Ischämie und ihre Folgen sind der Hauptgrund für die bleibende Pflegebedürftigkeit im Erwachsenenalter in Deutschland. Bei rund 60% der Betroffenen finden sich bleibende neurologische Schäden (Lange & Ziese 2006).

Bedenkt man die hohen Kosten für die Versorgung von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen von 100 Euro je Einwohner in Deutschland im Jahr 2006, das Hauptmanifestationsalter der zerebralen Ischämien jenseits des 60. Lebensjahres (etwa 85% aller Schlaganfälle) sowie die sich zugunsten des höheren Alters verändernden Alterspyramide, so kann man die gewaltigen Ausmaße der sozioökonomischen Problematik, deren Lösung sich unsere Gesellschaft in den nächsten Jahrzehnten stellen muss, nur ahnen (Lange & Ziese 2006; Statistisches Bundesamt Deutschland 2006).

Vor diesem Hintergrund wird die Frage nach ständiger Optimierung der diagnostischen und therapeutischen Abläufe aus medizinischer, ethischer und ökonomischer Sicht aufgeworfen.

### **1.2. Die Rolle der Stenose der A. carotis interna (ACI) in der Genese der zerebralen Ischämie**

An der Entstehung der Arteriosklerose der gehirnversorgenden Arterien sind die üblichen Gefäßrisikofaktoren beteiligt, die auch Arteriopathien in den anderen Körperregionen wie Koronararterien bei KHK oder Arterien der unteren Extremitäten bei pAVK begünstigen. Das sind die arterielle Hypertonie (MacMahon & Rodgers 1994), Nikotinkonsum (Berger et al. 1998; Mast et al. 1998; Shinton & Beevers 1989), Diabetes mellitus (Burchfiel et al. 1994) (Berger et al. 1998), Fettstoffwechselstörung (Lindenstrom et al. 1994), Alkoholkonsum (Gill et al. 1991) und Übergewicht (Goldberg et al. 1995). Ein weiterer für den Schlaganfall spezifischer Risikofaktor ist die Hyperhomozysteinämie (Evers et al. 1997; Perry et al. 1995).

Zu den übrigen an der Entstehung der zerebralen Ischämien beteiligten Risikofaktoren gehören Vorhofflimmern (Wolf et al. 1991), weitere kardiale Erkrankungen (Herzklappenvitien, Vorhofseptumaneurysma, offenes Foramen ovale (Mas et al. 2001) u.a.), Resistenz gegen aktiviertes Protein C (Bertina et al. 1994), Hormonbehandlung (Petitti et al. 1996) sowie seltenere Risikofaktoren wie Hyperfibrinogenämie (Ernst & Resch 1993), Polyglobulie sowie Steigerung des Plasminogenaktivatorinhibitors (PAI-1) (Ridker et al. 1994).

Die Gewichtung der o.g. vaskulären Risikofaktoren im Falle der zerebralen Ischämie ist allerdings anders als z.B. bei KHK oder pAVK. So nimmt die arterielle Hypertonie verglichen mit Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörung einen weit höheren

Stellenwert bei der Entstehung der zerebralen Ischämien ein als es in der Pathogenese der KHK oder pAVK der Fall ist (Berlit 2006).

Etwa die Hälfte der zerebralen Ischämien haben eine vaskuläre Genese, wobei makro- und mikroangiopathischen Ursachen unterschieden werden. Auf die makroangiopathische Veränderungen entfallen etwa 60% der Ischämien mit zerebrovaskulärer Genese, wobei hier den überwiegenden Anteil die Stenosen der ACI ausmachen (Berlit 2006). Demzufolge werden etwa 25% aller zerebraler Ischämien durch Stenosen der ACI verursacht (Berlit 2006).

Die meisten zerebralen Durchblutungsstörungen bei hochgradigen ACI-Stenosen basieren auf arterioarteriellen Embolien. Das embolische Material kann aus Plättchen-Fibrinaggregaten (sog. Gerinnungsthromben), Cholesterinkristallen oder Bestandteilen arteriosklerotischer Plaques bestehen (Caplan 1993). Nur 15% dieser Ereignisse sind hämodynamisch bedingt, wenn die Perfusion der nachgeschalteten Gefäßabschnitte aufgrund einer schlechten Kollateralisierung oder eines Blutdruckabfalls einen kritischen Wert unterschreitet (Berlit 2006). Diese Infarkte sind in der zerebralen Bildgebung als sog. Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten zweier zerebraler Arterien oder als Endstrominfarkte im am weitesten distal gelegenen abhängigen Areal zu erkennen (Berlit 2006; Weiller et al. 1991).

Die meisten Stenosen der ACI (etwa 85%) treten abgangsnah im Bereich der Bifurkation bzw. im proximalen Abschnitt des Gefäßes auf (Aidinian et al. 2006; Berlit 2006).

Klinisch können die ACI-Stenosen in symptomatische Stenosen, die bereits durch klinische Manifestationen wie Amaurosis fugax, TIA, minor stroke oder major stroke in Erscheinung getreten sind, und asymptomatische Stenosen unterteilt werden.

In den Neuenziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Schlaganfallrisiko und Therapie von ACI-Stenosen in drei großangelegten internationalen multizentrischen Studien (ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ECST - European Carotid Surgery Trial und NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) untersucht.

Nach der ACAS-Studie beträgt das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit asymptomatischen ACI-Stenosen von 60% und höher etwa 2% pro Jahr (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS-Study) et al. 1995). Für die symptomatischen ACI-Stenosen korreliert die Rate der zerebralen Ischämien mit dem Stenosegrad und wird in der ECST-Studie für die Gruppe der konservativ behandelten Patienten mit 21,9% in drei Jahren angegeben (ECST 1991).

In der NASCET-Studie wird sie für 70-79%ige Stenosen mit 12,8% pro Jahr, für 80-89%ige Stenosen mit 18,5% pro Jahr und für 90-95%ige Stenosen mit 35% pro Jahr angegeben (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991). Das Gesamtrisiko, eine ipsilaterale zerebrale Ischämie zu erleiden, betrug in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten in der NASCET-Studie 26% (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

### **1.3. Diagnostik und Therapie der ACI-Stenosen**

Mit Hilfe der zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten müssen in Bezug auf die ACI-Stenose folgende Fragen beantwortet werden.

- Besteht eine Gefäßlumeneinengung oder ein kompletter Verschluss des Gefäßes?
- Ist die Gefäßläsion extra- oder intrakraniell lokalisiert?
- Wie hoch ist der Stenosegrad einzuschätzen?
- Welche Pathologie liegt ihr zu Grunde?
- Wie fortgeschritten ist die Arteriosklerose?
- Welche Beschaffenheit weisen die arteriosklerotischen Plaque auf?
- Bestehen noch weitere Gefäßläsionen im gesamten Stromgebiet der gehirnversorgenden Arterien bzw. welche anatomischen Zusatzinformationen lassen sich mit der jeweiligen Untersuchungsmethode gewinnen (Adams et al. 2007; Eliasziw et al. 1994; Kidwell et al. 2000; Qureshi et al. 1998; Rouleau et al. 1999; Scarabino et al. 1999)?

Generell können die diagnostischen Methoden zur Beurteilung der supraaortalen Arterien in nichtinvasive, wenig invasive (mit der venösen Applikation von Kontrastmitteln) und invasive (mit der intraarteriellen Kontrastmittelapplikation) unterteilt werden.

Zu den nichtinvasiven Methoden gehören die Doppler- und die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) sowie die konventionelle Magnetresonanztomographie (MRA).

Zu den wenig invasiven Untersuchungstechniken, die zur Darstellung der supraaortalen Arterien die Applikation eines Kontrastmittels benötigen, gehören die intravenöse digitale Subtraktionsangiographie (i.v. DSA), die Computertomographie-Angiographie (CTA) sowie die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie (Contrast Enhanced MRA, CE-MRA).

Die invasive intraarterielle DSA (i.a. DSA) basiert auf einer intraarteriellen Kontrastmittelanwendung.

Die konservative Therapie einer ACI-Stenose mit Beeinflussung der Risikofaktoren und Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention einer zerebralen Ischämie hat ihre Wirksamkeit bewiesen (Albers et al. 1999).

Nach initialen Unklarheiten über den Stellenwert der Karotischirurgie konnte ihre Wirksamkeit für bestimmte Stenosegruppen zumindest bei symptomatischen Stenosen belegt werden (Albers et al. 1999; ECST 1991; Moore et al. 1995; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Für die asymptomatischen ACI-Stenosen konnte ein signifikanter Nutzen der chirurgischen Gefäßdesobliteration nicht belegt werden (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS-Study) et al. 1995). Unter optimalen Studienbedingungen, Einsatz der besten chirurgischen Teams und Ausschluss der multimorbiden Patienten mit hohem Operationsrisiko gelang es, das spontane Schlaganfallrisiko von 2% jährlich lediglich um 50% auf 1% pro Jahr zu reduzieren. Es bedurfte mindestens 67 (NNT) chirurgischer Eingriffe mit allen möglichen prä- und perioperativen Risiken incl. präoperativer invasiver angiographischer Diagnostik, um eine schwere zerebrale Ischämie zu verhindern (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS-Study) et al. 1995).

Eine Ausnahme scheinen sehr hochgradige rasch progrediente asymptomatische Karotisstenosen zu bilden. Hier soll in Einzelfällen die chirurgische Therapie diskutiert werden (Dodick et al. 2004; Hamann & Diener 2000).

Anders verhält es sich bei den hochgradigen ACI-Stenosen mit Gefäßlumeneinengung von 70 bis 99%, die bereits symptomatisch geworden sind. Für diese Gruppe der symptomatischen Karotisstenosen haben die zwei o.g. Studien (NASCET und ECST) eine deutliche Überlegenheit der chirurgischen Gefäßdesobliteration gegenüber der konservativen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern gezeigt (ECST 1991; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991). In den operativen Armen dieser Studien gelang es, eine relative Risikoreduktion innerhalb der nächsten zwei Jahre eine schwere zerebrale Ischämie zu erleiden von 80-90% gegenüber 15-20% der Risikoreduktion in den konservativen Armen mit 50-325 mg ASS/Tag zu erzielen. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 17%, eine ipsilaterale zerebrale Ischämie innerhalb der nächsten zwei Jahre zu erleiden für die

chirurgisch behandelten Patienten in der NASCET-Studie bzw. von 6,5% in den nächsten drei Jahren in der ECST-Studie (ECST 1991; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Diese Ergebnisse relativieren sich, wenn berücksichtigt wird, dass Hochrisikopatienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung und multimorbide Patienten ausgeschlossen wurden sowie die besten nordamerikanischen und europäischen chirurgischen Teams mit einem perioperativen Risiko von höchstens 7,5% unter optimalen Studienbedingungen arbeiteten.

Für die symptomatischen ACI-Stenosen mit Gefäßlumeneinengung unter 70% wird eine chirurgische Desobliteration nur unter bestimmten Randbedingungen wie z.B. Progredienz des Stenosegrades und echoarme Plaques empfohlen. Die relative Risikoreduktion betrug in der Gruppe der mittelgradigen Stenosen von 50 bis 69% 6,5% im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten (Barnett et al. 1998). Dabei profitierten von der chirurgischen Therapie am meisten die männlichen Patienten sowie Patienten mit kürzlich aufgetretener zerebraler Ischämie mit hemisphärischer Symptomatik (Barnett et al. 1998). Die Patienten mit symptomatischen ACI-Stenosen von unter 50% profitierten von der chirurgischen Therapie nicht (Barnett et al. 1998).

Vor dem Stellen einer Operationsindikation muss abgeklärt werden, ob die vorhandene Stenose auch tatsächlich die Ursache der Ischämie ist, da auch bei Patienten mit einer vermeintlich symptomatischen hochgradigen > 70%tigen ACI-Stenose in rund 20% der Fälle andere Mechanismen ursächlich sind (Barnett et al. 2000).

Generell stehen zwei große etablierte Methoden der chirurgischen Gefäßdesobliteration zur Verfügung: die *Thrombendarteriektomie (TEA)* und die *Eversionsendarteriektomie (EEA)*.

Die chirurgische Gefäßobliteration sollte nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden, deren Komplikationsrate in Anlehnung an die o.g. Studien 8% nicht überschreiten sollte.

Der Operationszeitpunkt sollte so früh wie möglich gewählt werden. In den beiden großen Studien wurden Patienten spätestens 4 (NASCET) bzw. 6 Monate (ECST) nach zerebraler Ischämie eingeschlossen. Eine Verzögerung der Operation mindert deren Vorteil. Eine Operation innerhalb von 30 Tagen nach Ischämie hat keine erhöhte Morbidität oder Letalität zur Folge (Gasecki et al. 1994). Die operative Desobliteration sollte innerhalb von 3 Monaten nach der zerebralen Ischämie stattfinden, am besten sogar innerhalb von 14 Tagen nach dem Ereignis (Rothwell et al. 2004). Eine



Operation nach einem schweren Insult sollte nur erwogen werden, wenn eine weitere Ischämie die Lebensqualität des Patienten weiter deutlich einschränken würde.

Als Alternativverfahren der Behandlung der ACI-Stenose steht die *perkutane transluminale Angioplastie (PTA)* mit oder ohne Stenteinlage zur Verfügung. Ihre Vorteile sind die kurze Hospitalisierung, die Durchführbarkeit meist ohne die Notwendigkeit einer Vollnarkose sowie die Zugänglichkeit der nicht operablen distalen extra- und intrakraniellen ACI-Stenosen (Wildemann et al. 2002). Diese Methode wird auch bei den symptomatischen Stenosen weiterer gehirnversorgenden Arterien angewandt.

### **1.3.1. Einsatz der nicht- bzw. wenig invasiven Untersuchungsmethoden in der Diagnostik der hochgradigen ACI-Stenosen**

Die Praxis, gefäßchirurgische Eingriffe an der ACI weltweit und auch in Deutschland ohne vorherige invasive Angiographie (DSA) vorzunehmen, hat in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen und stellt zur Zeit die übliche Vorgehensweise vor der operativen Behandlung von symptomatischen Stenosen der ACI dar (Alexandrov 2003; Buskens et al. 2004; Friese et al. 2001; Gaitini & Soudack 2005; Guzman 1998; Jackson et al. 1998; Korteweg et al. 2008; Moore 2003). Der Grund hierfür sind schnellere Verfügbarkeit der nichtinvasiven sowie wenig invasiven Untersuchungsmethoden, teilweise geringere Kosten dieser Methoden und vor allem ein geringeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur invasiven Angiographie (Buskens et al. 2004; Heiserman et al. 1994). Dabei tendieren auch manche gefäßchirurgische Abteilungen dazu, die Indikation zum desobliterativen Eingriff an der ACI nur aufgrund der doppler-/duplexsonographischen Befunde zu stellen und nur bei unklaren oder unübersichtlichen Gefäßverhältnissen weitere wenig invasive (CE-MRA, CTA) oder invasive (DSA) diagnostische Methoden einzusetzen (Gaitini & Soudack 2005; Guzman 1998; Jackson et al. 1998; Johnston & Goldstein 2001).

Die bisherigen zahlreichen Untersuchungen zum alleinigen Einsatz der nichtinvasiven (Doppler/Duplex, TOF-MRA) bzw. wenig invasiven Untersuchungsmethoden (CE-MRA) in der präoperativen Diagnostik der Karotisstenosen versuchten die Legitimität dieser Vorgehensweise meist mit Ausnahmen zu untermauern (Buskens et al. 2004; Friese et al. 2001; Johnston & Goldstein 2001; Kent et al. 1995; Nederkoorn et al. 2002; Nederkoorn et al. 2003; Patel et al. 1995; Remonda et al. 2002) oder auch als nicht akzeptabel zu verwerfen (Derdeyn 2003; Mittl et al. 1994; Ozaki et al. 1999; Patel et al. 2002; Rothwell 2003). Dabei wurden die jeweiligen Untersuchungsmethoden oder

auch eine Kombination aus Doppler-/Duplexsonographie und MRA mit dem immer noch herrschenden „Goldstandard“ der invasiven digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) verglichen.

Die meisten dieser Studien befassten sich mit der Einschätzung des Stenosegrades der höhergradigen ACI-Stenosen (Blakeley et al. 1995; Borisch et al. 2003; Clevert et al. 2006; Modaresi et al. 1999). Für die MRA allein wurden höhere Spezifitäts- und Sensitivitätswerte erzielt als für die alleinige Doppler-/Duplexsonographie (Borisch et al. 2003; Nederkoorn et al. 2003). Durch die Kombination der beiden Methoden bei konkordanten Befunden konnte in den meisten Studien eine weitere Steigerung der Sensitivität und Spezifität in der Graduierung der ACI-Stenosen von über 70% im Vergleich zum Goldstandard DSA erzielt werden (Back et al. 2000; Borisch et al. 2003; Buskens et al. 2004; Honish et al. 2005; Jackson et al. 1998; Johnston et al. 2002; Johnston & Goldstein 2001; Kent et al. 1995; Nederkoorn et al. 2002; Patel et al. 1995; Serfaty et al. 2000). Die neueren Studien tendieren zum Schluss, dass die o.g. nichtinvasiven bzw. wenig invasiven Untersuchungsmethoden die DSA in der Diagnostik der hochgradigen ACI-Stenosen (70-99%) weitestgehend ersetzen können (Back et al. 2000; Kent et al. 1995; Patel et al. 1995; Remonda et al. 2002; Serfaty et al. 2000; Wardlaw et al. 2006; Willinek et al. 2005). In der ACI-Stenosegruppe 50 bis 69%, die von der operativen Desobliteration auch profitieren können, allerdings auch eine weit höhere NNT aufweisen und eine sehr sorgfältige Indikationsstellung zu einer Operation erfordern (Barnett et al. 1998; ECST 1998), zeigen die nichtinvasiven und wenig invasiven Untersuchungsmethoden niedrigere Spezifitäts- und Sensitivitätswerte als in der Gruppe der hochgradigen ACI-Stenosen (70-99%) und neigen oft zum Überschätzen des Stenosegrades (Debrey et al. 2008; Muhs et al. 2005; Nonent et al. 2010; Wardlaw et al. 2006).

### **1.3.2. Keine allgemein akzeptierten duplexsonographischen Kriterien bzw. einheitliche Untersuchungsstrategien für die MRA**

Trotz langjähriger Erfahrungen mit beiden Untersuchungsmethoden existieren derzeit immer noch keine allgemein akzeptierten duplexsonographischen Kriterien bzw. einheitliche Untersuchungsstrategien für die MRA.

In der Doppler-/Duplexsonographie wird vielmehr je nach Autor oder Standort mit verwirrender Vielfalt von Geschwindigkeitsgrenzwerten und -ratios gearbeitet. Diese Technik ist außerdem stark untersucher- und im Bereich der höhergradigen Stenosen und Verschlüsse teilweise auch geräteabhängig (Clevert et al. 2006; Faries et al. 2006;

Gaitini & Soudack 2005; Jahromi et al. 2005; Nederkoorn et al. 2003). Daher wird in zahlreichen Publikationen vor der unreflektierten Übernahme der Geschwindigkeitsgrenzwerten und –ratios gewarnt, sondern es wird empfohlen für jedes Zentrum eigene doppler- und duplexsonographische Kriterien durch wiederholte Evaluationen zu erarbeiten (Alexandrov et al. 1997; Carpenter et al. 1996; Honish et al. 2005; Jahromi et al. 2005).

Die MRA ist im Vergleich zur Doppler-/Duplexsonographie weit weniger untersucherabhängig (Nederkoorn et al. 2003; Runck et al. 2008). Allerdings variieren hier vielmehr zahlreiche Untersuchungstechniken sowie Sequenzparameter. Auch ergeben sich teilweise deutliche Abbildungsunterschiede durch die Verwendung von Geräten verschiedener Hersteller sowie unterschiedlicher Gerätekonfigurationen und Spulenkombinationen (Nederkoorn et al. 2003).

Die initial zur Untersuchung der Karotisbifurkation eingesetzte TOF-Technik hat sich zwar als eine zuverlässige Untersuchungsmethode bewiesen, sie hat aber auch ihre Grenzen wie lange Untersuchungszeiten der 2D-TOF-MRA oder die Spinsättigung bei axialer Aquisitionsausrichtung der 3D-TOF-MRA (Phan et al. 2001).

Die seit etwa Mitte der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts verfügbare Technik der kontrastmittelunterstützten MRA mit schnellen 3D Gradientenechosequenzen (CE 3D MRA) hat zahlreiche neue Möglichkeiten eröffnet (Prince et al. 1993). Durch die Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels wird die T1-Zeit stark verkürzt, so dass das gesamte Gefäßlumen der Karotisstrombahn vom Aortenbogen bis zum Circulus Willisii innerhalb einer kurzen Zeit dargestellt werden kann (Bongartz 1996; Schellinger et al. 2007).

#### **1.4. Die Rolle der Stenosen der weiteren gehirnversorgenden Gefäße bei der Entstehung der zerebralen Ischämie**

Viele Studien in der Vergangenheit konzentrierten sich auf die Rolle der Stenose der ACI bei der Entstehung der zerebralen Ischämie, da diese für einen großen Teil der Hirninfarkte verantwortlich und der chirurgischen Desobliteration in ihrem extrakraniellen Verlauf gut zugänglich ist (siehe auch Kapitel 1.2. und 1.3.) (ECST 1991; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991). In den letzten zwei Jahrzehnten gewinnt aber auch die Erkenntnis zunehmend an Bedeutung, dass auch Läsionen der weiteren hirnversorgenden Arterien, insbesondere im vertebrobasilären Kreislauf sowie im intrakraniellen Bereich inklusive der

intrakraniellen ACI-Stenosen für die Entstehung der zerebralen Ischämien in den entsprechenden Gefäßterritorien verantwortlich sind (Goldstein et al. 1994; Gulli et al. 2009; Man et al. 2009; Marquardt et al. 2009; McCrory et al. 1993).

Während das erhöhte Schlaganfallrisiko speziell bei Patienten mit ipsilateralen Tandemstenosen kontrovers diskutiert wird (Faries et al. 2006; Li et al. 2010; Lord et al. 1987; Mackey et al. 1989; Man et al. 2009; Rouleau et al. 1999), ist die Tatsache allgemein anerkannt, dass die Ausprägung der intrakraniellen Angiosklerose in direktem Zusammenhang mit erhöhter Rate an zerebralen und myokardialen Ischämien steht (Goldstein et al. 1994; Man et al. 2009; Wong & Li 2003).

Obwohl viele Autoren die Entscheidung zum desobliterativem Eingriff an der extrakraniellen ACI unabhängig vom Vorhandensein von intrakraniellen arteriellen Läsionen inklusive der ipsilateralen Tandemstenosen sehen, empfehlen einige das peri- und postoperative Management von solchen Patienten aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität anzupassen, ohne näher darauf einzugehen (Rouleau et al. 1999).

Analog zur ACI wurde auch der direkte Zusammenhang zwischen den Stenosen sowie anlagebedingten Hypoplasien im vertebrobasilären Stromgebiet sowie zerebralen Ischämien in den dazugehörigen Gefäßterritorien bereits mehrfach dargestellt (Blacker et al. 2003; Devuyst et al. 2002; Flossmann & Rothwell 2003; Gulli et al. 2009; Marquardt et al. 2009; Park et al. 2007).

Da diese Abschnitte des arteriellen hirnversorgenden Systems den chirurgischen Interventionen nur in Ausnahmefällen zugänglich sind, bleiben sie den konservativen und interventionellen Therapien vorbehalten (The WASID Study Group 1998).

### **1.4.1. Darstellung der Zusatzinformationen gewonnen durch die Doppler-/Duplexsonographie und MRA in der bisherigen Literatur**

Nur sehr wenige der zahlreichen Studien und Publikationen befassten sich bis heute mit der Frage nach komplementären Zusatzinformationen, die uns jeweilige nichtinvasive bzw. wenig invasive Untersuchungsmethoden im klinischen Alltag liefern (Man et al. 2009; Phan et al. 2001; Saouaf et al. 1998). Einige Autoren erwähnten zwar die empirische Möglichkeit des Gewinns der Zusatzinformationen durch die nicht oder wenig invasiven Untersuchungsmethoden (Muhs et al. 2005; Nederkoorn et al. 2002; Schuknecht et al. 1996; Serfaty et al. 2000). Eine quantitative Analyse eines solchen Gewinns fehlte allerdings bis jetzt.

So beschreiben Phan und Kollegen einen Gewinn an Zusatzinformationen durch die MRA von 22% (43 von 196 untersuchter Patienten) verglichen mit der Doppler-/Duplexsonographie (Phan et al. 2001). Allerdings wurden in dieser Studie auch die Zusatzinformationen anders definiert, so wurde z.B. die Einteilung einer symptomatischen ACI-Stenose in eine andere Stenosegruppe bereits als eine Zusatzinformation bewertet. Außerdem wurde der Gewinn an Zusatzinformationen durch die Doppler-/Duplexsonographie verglichen mit der MRA gar nicht erst untersucht. Weitere wenige Publikationen sind größtenteils Übersichtsarbeiten, die auf die Wichtigkeit der durch die nichtinvasiven Untersuchungsmethoden gewonnenen Zusatzinformationen für die Pathogenese des Schlaganfalls oder OP-Planung in der Karotischirurgie hinweisen (Aidinian et al. 2006; Alexandrov 2003; Barboriak & Provenzale 1998; Simonetti et al. 1998; Wasserman et al. 2005). Andere Studien wiederum gingen auf Faktoren wie die Plaquebeschaffenheit (Morasch 2005; Touze et al. 2007; Wasserman et al. 2005), Tandemstenosen (Saouaf et al. 1998), Stenosen oder Hypoplasien der anderen gehirnversorgenden Gefäße (Alexandrov et al. 1999; Blacker et al. 2003; Busse et al. 1997; Man et al. 2009; Park et al. 2007) oder auch bessere Darstellbarkeit des Karotisstromgebietes (Back et al. 2003) ein, die auch zum größten Teil in der vorliegenden Arbeit als Zusatzinformationen definiert wurden. Allerdings wurden diese Erkenntnisse weder statistisch aufgearbeitet noch die beiden Untersuchungsmethoden in Bezug auf Zusatzinformationen miteinander verglichen. Zwar wird immer wieder die Frage nach den Tandemstenosen in distalen Abschnitten der operationswürdigen ACI aufgeworfen, deren Aufdecken durch die nichtinvasiven sowie wenig invasiven Untersuchungsmethoden wird in den vorliegenden Literaturquellen mit wenigen Ausnahmen (Man et al. 2009; Saouaf et al. 1998) nicht systematisch aufgearbeitet. Auch der Beurteilung der Gesamtheit der gehirnversorgenden Gefäße im Rahmen der präoperativen Diagnostik wird in den vorliegenden Studien zu wenig Rechnung getragen.

### **1.5. Fragestellung der Arbeit**

Vor diesem Hintergrund sollten in der vorliegenden Studie die Wertigkeiten der an unserem Haus eingesetzten wenig bzw. nichtinvasiven Verfahren der Doppler-/Duplexsonographie der gehirnversorgenden Gefäße sowie einer Kombination aus konventioneller nativer und kontrastmittelunterstützter Magnetresonanztomographie

bezüglich der komplementären Informationen beider Untersuchungsmethoden sowie ihrer Sicherheit in der Detektion chirurgisch relevanter ACI-Stenosen untersucht werden.

Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie groß ist der Anteil der diagnostisch maßgeblichen Informationen über Stenosen der supraaortalen Arterien, über Tandemstenosen der ipsilateralen ACI sowie über den Zustand der gehirnversorgenden Arterien im Allgemeinen, die uns die jeweilige Untersuchungsmethode liefert?
- Wie groß ist die Übereinstimmung in der Stenosegraduierung der ACI der ipsi- und kontralateralen Seite?
- Wie sicher ist die jeweilige Untersuchungsmethode bei der Erkennung von Verschlüssen der ACI?
- Welche mittlere maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit (PSV) weist die jeweilige Stenosegruppe der ACI in unserem Dopplerlabor auf?
- Inwieweit gewährleisten die zurzeit in unserem Dopplerlabor angewandte Kriterien eine sichere Detektion der Stenosen der ACI?
- Soll anhand der gewonnenen Erkenntnisse eine Optimierung/Reevaluation dieser Kriterien in unserem Dopplerlabor vorgenommen werden?
- Reicht die alleinige Doppler/Duplexuntersuchung, um eine Operationsindikation zur Gefäßdesobliteration zu stellen bzw. zu verwerfen oder sind mehr als eine Untersuchungsmethode notwendig, um Ausmaß der ACI-Stenose zu erkennen und ggf. Zweitstenosen zu diagnostizieren?
- Liefert die Kombination aus der Doppler/Duplexsonographie und Magnetresonanztomographie therapierelevante Informationen bzw. Erkenntnisse, die unser Wissen über die Pathogenese der zerebralen Ischämie erweitern?

## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1. Ultraschall

#### 2.1.1. Physikalische Grundlagen

Als Ultraschall bezeichnet man Schallwellen oberhalb einer Frequenz von 20 Kilohertz (kHz). Das Prinzip der Ultraschallmethode in der Medizin beruht darauf, dass Ultraschallwellen in das Gewebe eindringen können, von diesem teilweise absorbiert und reflektiert werden. Die reflektierten Ultraschallwellen können von einem Empfänger aufgenommen und ausgewertet werden. Aufgrund der Zeitspanne zwischen Aussenden und Empfangen eines Ultraschallsignals kann ermittelt werden, wie weit die reflektierende Struktur von der Schallquelle entfernt ist. Der Sender und der Empfänger bestehen aus speziellen kristallähnlichen Materialien, die aufgrund des piezoelektrischen Effektes die Fähigkeit besitzen, den Wechselstrom in Druckwellen mit Ultraschallfrequenz zu verwandeln, und umgekehrt. Die so entstehenden Druckwellen breiten sich longitudinal im Gewebe aus und führen so zur Auslenkung aus der Ruhelage der mitschwingenden Teilchen des entsprechenden Mediums. Diese Auslenkung bezeichnet man als Amplitude.

Das Verhalten des Ultraschalls im Gewebe unterliegt den Gesetzen der geometrischen Optik. Daraus lässt sich ableiten, dass der Ultraschall im Gewebe an Grenzflächen zwischen Medien unterschiedlichen Schallwiderstandes reflektiert werden. Dieser Schallwiderstand, der in der Akustiklehre als Impedanz bezeichnet wird, ist von der Schallausbreitungsgeschwindigkeit und der Dichte des Mediums bzw. des Gewebes abhängig:

$$Z = \rho \cdot c$$

Mit	$Z$	= Impedanz [kg/m <sup>2</sup> s]
	$\rho$	= Dichte [kg/m <sup>3</sup> ]
	$c$	= Schallausbreitungsgeschwindigkeit [m/s]

In der heutigen medizinischen Ultraschalldiagnostik werden zwei Anwendungsprinzipien unterschieden, das Echoimpuls- und das Dopplerprinzip. Beim

ersten wird der reflektierte Ultraschall auf seine Echostärke bzw. Intensität, beim zweiten auf seine Dopplerverschiebung hin analysiert.

### 2.1.1.1. Doppler-Prinzip

Dieses vom österreichischen Mathematiker und Physiker Christian Andreas Doppler (1803-1852) beschriebene Prinzip beruht auf der Frequenzverschiebung, die bei einer Relativbewegung zwischen dem Sender und Empfänger einer Schallwelle auftritt (Doppler 1842).

Bezogen auf die Untersuchung der Blutgefäße lässt sich die entsprechende Frequenzänderung des ausgesandten Ultraschalls aufgrund einer Reflexion des letzteren durch die vorbeiströmenden korpuskulären Blutanteile (vorwiegend Erythrozyten) detektieren. Diese Dopplerverschiebung ist der Strömungsgeschwindigkeit und der Sendefrequenz des Ultraschalls proportional. Da die Strömungsgeschwindigkeit im Querschnitt des Gefäßes nicht gleich ist, entspricht das dazugehörige Dopplersignal einem Frequenzspektrum. Die Größe der Signalamplitude wird dabei durch die Anzahl der erfassten Erythrozyten bestimmt.

Die Frequenzverschiebung wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\Delta F = 2 \cdot F_a \cdot v \cdot \cos \alpha \cdot 1/c$$

Mit	$\Delta F$	= Dopplerfrequenzverschiebung [Hz]
	$F_a$	= Ausgangsfrequenz [Hz]
	$v$	= Blutströmungsgeschwindigkeit [m/s]
	$\alpha$	= Winkel zwischen Schallstrahl und Strömungsrichtung
	$c$	= Schallgeschwindigkeit im Gewebe $\approx 1540$ m/s

Aus der o.g. Gleichung ist ersichtlich, dass die Frequenzverschiebung der Blutströmungsgeschwindigkeit direkt proportional ist. Außerdem hängt sie vom Beschallungswinkel des Gefäßes ab, bei  $\alpha=90^\circ$  ( $\cos\alpha=0$ ) kann keine Dopplerverschiebung detektiert werden. Der ideale Beschallungswinkel von  $0^\circ$  ( $\cos\alpha=1$ ) kann fast nie erreicht werden. In diesem Fall müsste das zu untersuchende Gefäß senkrecht zu Hautoberfläche verlaufen, was bei hirnversorgenden Gefäßen praktisch nie vorkommt. In der praktischen Doppler-/Duplexsonographie wird daher



empfohlen, die Untersuchung mit einem max. Beschallungswinkel von 60° durchzuführen (Widder & Görtler 2004).

## **2.1.2. Doppler-/Duplexsonographie**

### **2.1.2.1. Verfahren der Dopplersonographie**

Generell werden in der medizinischen Diagnostik zwei Dopplerverfahren angewendet:

#### *1) Continuos-Wave-Dopplersonographie (CW-Doppler)*

Geräte mit CW-Technik verwenden getrennte Sende- und Empfängereinheiten. Der Sender produziert kontinuierlich Ultraschallsignale mit einer Frequenz von 2 bis 8 MHz. Der Empfänger detektiert die reflektierten Signale aus allen Tiefen des Gewebes. Eine genaue Tiefeninformation ist dabei nicht verfügbar, so dass es zu Überlagerungen durch mehrere Gefäße kommen kann.

#### *2) Pulsed-Wave-Dopplersonographie (PW-Doppler)*

Bei den Geräten mit PW-Technik werden die Sende- und Empfängereinheiten nicht getrennt, vielmehr beinhalten sie einen Schallwandler, der alternierend Ultraschallsignale aussendet und empfängt. Dabei ist es möglich, Signale aus verschiedenen Tiefen entsprechend der Länge der Laufzeit des Ultraschalls im Gewebe zu lokalisieren. Solche Regionen werden als Messvolumen definiert und können entlang der Ultraschallachse beliebig verschoben werden. Diese Methode hat ihre technischen Grenzen, da die Sendefrequenz nicht beliebig gesteigert werden kann ohne dabei die korrekte Darstellung der Dopplerfrequenzen zu gewährleisten.

Diese Gesetzmäßigkeit wird als *Nyquist-Theorem* bezeichnet. Diese besagt, dass nur die Dopplerfrequenzen korrekt dargestellt werden, die die Hälfte der Pulsrepetitionsfrequenz (Häufigkeit mit der gesendet bzw. empfangen wird) nicht überschreiten:

$$PRF_{\max} = c \cdot 1/2 \cdot s$$

Mit  $PRF_{\max}$  = maximale Pulsrepetitionsfrequenz [kHz]

$c$  = Schallausbreitungsgeschwindigkeit [m/s]

$s$  = Meßtiefe [m]

### 2.1.2.2. Signaldokumentation in der Doppler-/Duplexsonographie

Es werden Audiosignalanalyse und optische Signaldarstellung unterschieden.

Bei der Audiosignalanalyse wird das Dopplersignal akustisch mit Hilfe eines Lautsprechers beurteilt. Die Strömungsrichtung kann dem Untersucher dabei durch Einsatz von zwei Lautsprechern vermittelt werden.

Bei der optischen Signaldarstellung werden Analogpulscurven und Spektrumanalysen unterschieden.

Bei Analogpulscurven werden die Strömungsrichtungen in getrennten Kanälen registriert. Die pro Zeiteinheit gemessenen Nulliniendurchgänge werden graphisch zweidimensional als Amplitude über die Zeit auf dem Monitor dargestellt. Diese Darstellung gibt Auskunft über die mittlere Frequenz des Dopplerspektrums.

Bei der Spektrumanalyse handelt es sich um eine Analyse des Dopplersignals in einzelne in ihm enthaltene Frequenzen. Die Darstellung erfolgt mit Hilfe der *Fourier-Analyse* auf der Grundlage der gewonnenen Informationen über Zeit, Amplitude und Frequenz (Widder & Görtler 2004).

Dies ermöglicht die Darstellung:

- der systolischen Maximalfrequenz
- der enddiastolischen Maximalfrequenz
- der intensitätsgewichteten mittleren Frequenz („Mean“)
- der Varianz

Im Rahmen der Weiterentwicklung der optischen Signaldarstellung entstanden die Duplexsonographie, die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) sowie die Power Dopplersonographie.

Bei der Duplexsonographie werden die akustische und die optische Signalauswertung kombiniert. Durch den Einsatz der B-Bild-Sonographie (B=Brightness=Helligkeit) kann das Dopplersignal genau im Gefäßlumen positioniert werden. Die untersuchten Gefäße können wiederum aufgrund des entsprechenden Dopplersignals eindeutig identifiziert werden. Bei diesem Verfahren können die Gefäßstrukturen und die Gefäßwand gut beurteilt werden.

Wird die Duplexsonographie durch Farbkodierung ergänzt, entsteht die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS). Diese kann unterschiedliche Frequenzen bzw. Geschwindigkeiten farblich darstellen. Die Farbkodierung wird in das B-Bild integriert, so dass der Untersucher auch Informationen über die Strömungsverhältnisse in den untersuchten Gefäßen erhält.

Bei der Power Dopplersonographie basiert die graphische Darstellung nicht auf Frequenzverschiebungen, sondern auf der Energie des empfangenen Frequenzspektrums. Bei dieser Methode entstehen angiographieähnliche Bilder, die allerdings keine Aussage über die Strömungsrichtung und die Strömungsgeschwindigkeit erlauben. Dafür ist die Methode im Vergleich zur FKDS weniger artefaktanfällig und weitgehend schallwinkelunabhängig. Die Power Dopplersonographie wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht angewendet und wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

## **2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)**

### **2.2.1. Physikalische Grundlagen**

Im Jahr 1946 entdeckten Bloch und Purcell das Prinzip der Magnetresonanz (auch Kernspinresonanz). Dieses Phänomen tritt bei Atomkernen mit ungerader Anzahl von Protonen und/oder Neutronen auf, die somit einen resultierenden Kernspin ungleich Null besitzen. Im klassischen Analogon besitzen diese Atomkerne ein magnetisches Dipolmoment und richten sich aus diesem Grund in einem extern angelegten Magnetfeld entsprechend parallel oder antiparallel aus.

Beim Ausrichten im Magnetfeld führen die bewegten Atomkerne eine Rotationsbewegung in einer bestimmten Frequenz aus, die Präzessionsfrequenz (auch Larmor-Frequenz) genannt wird. Diese ist exakt proportional zur Stärke des angelegten äußeren Magnetfeldes und kann mit Hilfe der folgenden Larmor-Gleichung berechnet werden:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

Mit  $\omega_0$  = Larmor-Frequenz in Megahertz [MHz]  
 $\gamma$  = gyromagnetisches Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Element einen typischen Wert besitzt, für Protonen ist  $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$   
 $B_0$  = die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Für Protonen beträgt die Larmor-Frequenz somit 63,8 MHz bei 1,5 Tesla.

Werden von außen Hochfrequenzwellen mit der Präzessionsfrequenz eingebracht, absorbieren die Spins diese Energie. Dadurch werden sie in Richtung des

Magnetfeldes umorientiert. Der eingebrachte Impuls bestimmt den Winkel der Auslenkung, den sogenannten Flipwinkel (in der Regel  $90^\circ$ ). Sobald der Hochfrequenzimpuls ausgeschaltet wird, kehren die Kerne in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück und geben dabei ihrerseits messbare elektromagnetische Wellen ab, welche die gleiche Frequenz und Energie aufweisen, wie der zuvor ausgesendete Hochfrequenzimpuls. Diese Bewegung wird als Relaxation bezeichnet und der dazu benötigte Zeitraum als Relaxationszeit. Die von den relaxierenden Spins ausgesandte Energie, das sogenannte MR-Signal, wird mit Hilfe einer Empfangsspule registriert.

Man unterteilt die Relaxationszeit in zwei Prozesse: die T1- und die T2-Relaxation.

Die T1-Relaxation, auch als longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet, beschreibt die Zeitspanne, die vergeht, bis die umorientierten Spins sich wieder im ursprünglichen Magnetfeld ausgerichtet haben.

Die T2-Relaxation, auch als transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet, wird als der Zeitraum beschrieben, in dem die Spins nach einer sie in Phase gebrachten ausgesandten Pulsfrequenz wieder komplett dephasiert sind und kein MR-Signal mehr registriert werden kann.

Nicht nur die Relaxationszeiten sind entscheidend für die Entstehung der MR-Bilder, sondern auch die Zeitspanne, die verstreicht, bis nach Aussenden des Impulses das sogenannte Echosignal in der Empfangsspule gemessen wird (TE = Echozeit) und zum anderen die Zeit, die zwischen zwei Anregungsimpulsen liegt (TR = Repetitionszeit).

Die Länge von TE und TR sind entscheidend für die Kontrastierung der MR-Aufnahmen. Wählt man bei einer klassischen Spin-Echo-Bildgebung TE und TR relativ kurz (z.B. TE  $\leq 30$  ms und TR  $\leq 500$  ms), entsteht ein T1-gewichtetes Bild. Darunter versteht man ein Bild, bei dem die Gewebeareale mit kurzem T1, d.h. mit einer kurzen Relaxationszeit (wie z.B. Fett), als hell erscheinen, dagegen Gewebe mit langem T1 erst wenig relaxiert sind und sich deshalb als dunkel darstellen (z.B. Flüssigkeiten wie Wasser und Liquor, viele pathologische Prozesse).

Wählt man TE und TR länger (z.B. TE=50-200 ms und TR=2-3 s), erhält man ein T2-gewichtetes Bild. In diesem Fall imponieren Gewebe im MR-Bild mit langem T2 hell (wie z.B. Flüssigkeiten, Wasser, Liquor, viele pathologische Prozesse) und mit kurzem T2 dunkel (z.B. Basalganglien).

Wird TE kurz ( $< 20$  ms) und TR lang ( $> 1,5$ -2 s) gewählt, erhält man ein protonendichtegewichtetes Bild. D.h. die Protonendichte der jeweiligen Gewebe wird betont, indem man T1 und T2 möglichst gering hält.

Die Stärke des MR-Signals ist von der Spindichte d.h. der Protonendichte abhängig, denn je mehr Spins relaxieren, desto stärker ist das empfangene Signal.

Zusätzlich wird die Signalintensität der unterschiedlichen Gewebe charakterisiert durch die Summe der in ihnen enthaltenen Wasserstoffatome (=Protonen), da sich diese durch das größte Magnetfeld unter allen Elementen auszeichnen. Zudem sind die Wasserstoffatome überall im Körper enthalten, so dass alle Körperregionen mit Hilfe der MR-Technik dargestellt werden können.

Die bildliche Darstellung basiert auf einer farblichen Abstufung in Grautönen, um einzelne Gewebearten unterscheiden zu können. Die Signalhöhe bestimmt den jeweiligen Grauwert pro Bildpunkt (Pixel).

Durch die Abstufung wird eine Kontrastierung erreicht, die sich aus intrinsischen und extrinsischen Faktoren ergibt. Zu den intrinsischen Kontrastfaktoren zählen u.a. die Relaxationszeit T1 und T2 sowie die Protonendichte im Gewebe. Zu den extrinsischen Faktoren zählen die Art der Pulsfrequenz, vor allem die Zeitvariablen TR und TE sowie der Flipwinkel und die Bildmatrix (Anzahl der Phasenkodierschritte).

Im Laufe der Entwicklung der MRT ergaben sich Erfahrungswerte für spezielle Pulsfrequenzkombinationen, die für bestimmte Fragestellungen verwendet werden.

Diese festgelegte Abfolge von Pulsfrequenzen nennt man *Sequenz*. Eine Sequenz setzt sich aus drei Schritten zusammen:

- Zunächst erfolgt eine Anwahl der zu untersuchenden Schicht, indem man Feldgradienten zuschaltet, die im zu untersuchenden Gebiet die Magnetfeldstärke und somit die spezifische Resonanzfrequenz ortsabhängig verändern.
- Parallel zu den Feldgradienten wird ein HF-Impuls (Hochfrequenzimpuls) in die erwählte Schicht abgegeben, wodurch eine zweidimensionale Darstellung erreicht wird. Zur Realisierung einer räumlichen Auflösung werden zusätzlich noch ein weiterer Gradient in x-Richtung, ein sogenannter Frequenzkodierungs- oder Readout-Gradient, und ein Phasenkodiergradient in y-Richtung eingesetzt.
- Das empfangene Signal aus dieser Schicht ist folglich nur eine Summe aller gleichzeitig von den unterschiedlichen Gradienten verursachter Signale, somit lässt sich aus dem empfangenen Signal keine eindeutige Ortsauflösung gewinnen. Aus diesem Grund verwendet man eine spezielle Frequenzanalyse, um die notwendigen Ortsinformationen zu erhalten. Dies erfolgt mithilfe der sogenannten Fourier-Transformation. Bei diesem Vorgang werden die empfangene Signale in Daten verarbeitet, die dann im sogenannten k-Raum abgelegt werden. Der k-Raum ist ein virtueller Raum, in dem die Daten zeilenweise zwischengespeichert werden,

wobei eine Zeile einem Phasenkodierschritt entspricht. Bei Standarduntersuchungen wird pro HF-Impuls eine k-Zeile erstellt. Um die Qualität der MR-Bilder zu erhöhen, werden mehrere Pulsfrequenzen in bestimmten Sequenzen ausgesendet. Die wichtigsten Pulssequenzen sind die *Spin-Echo-Sequenz* und die *Gradientenecho-Sequenz*.

Bei der *Spin-Echo-Sequenz* erfolgt nach einem initialen  $90^\circ$ -Anregungsimpuls nach etwa der Hälfte von TE ein weiterer  $180^\circ$ -Inversionsimpuls. Die nach dem  $90^\circ$ -Impuls sich allmählich wieder dephasierenden Spins werden durch den  $180^\circ$ -Impuls invertiert und wieder in Phase gebracht (rephasiert). Genau in diesem Moment wird dann das Spinecho gemessen. Diese Sequenz hat den Vorteil, dass sie relativ unempfindlich gegenüber statischen Feldinhomogenitäten ist und deshalb auch eine gute Bildqualität liefert. Andererseits benötigt diese Messung eine lange Messzeit und ist deshalb sehr anfällig für Bewegungsartefakte.

Die *Gradientenecho-Sequenz* verwendet zur Erzeugung und Detektion des Echosignals nur die Gradientenspulen. Im Unterschied zur *Spin-Echo-Sequenz* kann hier der Flipwinkel variiert werden (in der Regel  $<90^\circ$ ) und der  $180^\circ$ -Impuls findet keine Verwendung. Die Gradientenspulen erzeugen anfangs durch eine negative Polarität eine Dephasierung des Spins, die dann nach Umschalten auf positive Polarität wieder rephasiert werden und ein MR-Signal registriert werden kann. Bei dieser Sequenz fällt der zeitraubende zweite Impuls weg, so dass die Messzeit deutlich reduziert wird. Auf der anderen Seite ist die *Gradientenecho-Sequenz* sehr viel anfälliger für magnetische Feldinhomogenitäten. Sie ist folglich am ehesten für Messungen geeignet, die eine kurze Messzeit benötigen (z.B. für die MR-Angiographie).

### **2.2.2. Bestandteile des MR-Tomographen**

Da das Prinzip der Kernspintomographie auf Magnetisierung beruht, besteht der Kernspintomograph (MRT) im Wesentlichen aus einem Hauptmagneten, der das stationäre Magnetfeld erzeugt (niedrige Feldstärke 0,01-0,4 T, mittlere Feldstärke 0,5-0,9 T, hohe Feldstärke 1,0-3,0 T). Zusätzlich benötigt man Gradientenspulen, die für die Schichtauswahl und die Ortskodierung gebraucht werden. Für das Aussenden und Empfangen der Pulssequenzen werden Hochfrequenzsender und –empfänger verwendet, die je nach Indikation als Ganzkörper- oder Teilkörperspulen (z.B. Kopf/Halsspule) zur Verfügung stehen.

Besonders wichtig ist aber vor allem das Computersystem, welches die verschiedenen Einheiten des Gerätes miteinander verbindet. Der Hauptcomputer muss die Bedienungskonsole, die Steuerung der Messung, die Bildrekonstruktion und die abschließende Bildarchivierung koordinieren.

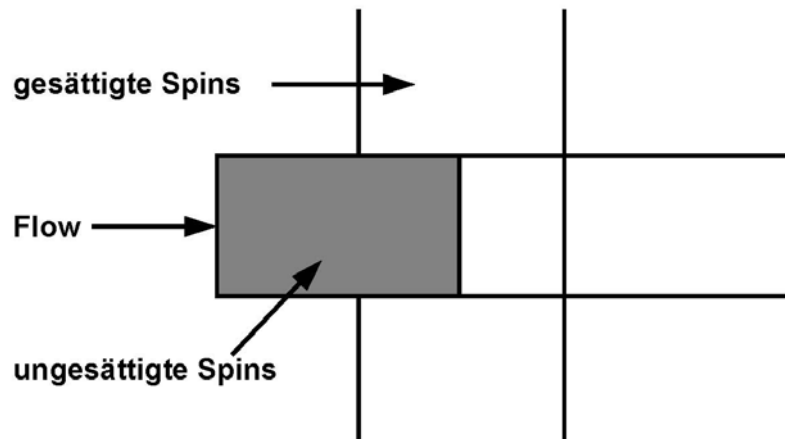
### **2.2.3. Magnetresonanzangiographie (MRA)**

Die MR-Angiographie ermöglicht unter Verwendung des Prinzips der Magnetresonanz eine Darstellung einer ausgewählten Gefäßregion bei Minderdarstellung des sie umgebenden Gewebes. Diese Methode ist nicht bzw. nur sehr gering invasiv und benötigt nur bei kontrastmittelunterstützten Angiographien (CE-MRA) eine venöse KM-Gabe. Auch hier wird wie in der konventionellen MRT mit Hilfe von Sequenzen gearbeitet.

Man unterscheidet drei grundlegende Messtechniken: die sogenannte *Time-of-flight-MR-Angiographie (TOF-MRA)*, die *kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie (CE-MRA)* und die *Phasenkontrast-MR-Angiographie (PC-MRA)*.

#### **2.2.3.1. Time-of-flight – MRA (TOF-MRA)**

Die Grundlage der TOF-MRA sind die sogenannten Einfluss-(Inflow-)Phänomene. Hierbei wird das stationäre Gewebe durch vorher eingegebene Hochfrequenzimpulse immer wieder angeregt und partiell gesättigt, so dass sie nur ein geringes Signal abgeben. Die Spins, die sich zum Zeitpunkt eines Impulses in einem zu untersuchenden Gefäß und damit im Abbildungsvolumen befinden, werden auch gesättigt. Die nachfließenden, ungesättigten Spins geben ein viel höheres Signal als das sie umgebende, schon gesättigte Gewebe ab, so dass ein Kontrast zwischen Gefäß und Umgebung entsteht und das Gefäß somit gut zu erkennen ist. Diese in das Untersuchungsvolumen einströmenden Spins wirken gewissermaßen als endogenes Kontrastmittel (Nitz et al. 1992).

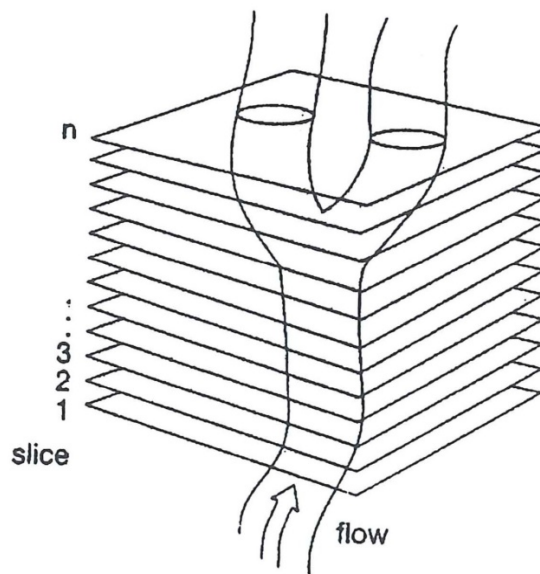


**Abbildung 1:** Prinzip der Time-of-flight-MRA: ungesättigte Spins fließen in die Bildgebungsschicht ein und geben ein starkes Signal ab. Die vorgesättigten Spins im stationären Gewebe sind unterdrückt.

Parallel zu den Inflow-Phänomenen treten aber auch immer Phaseneffekte auf, die durch eine geeignete Sequenz minimiert werden müssen, um eine optimale Gefäßdarstellung zu ermöglichen. Die bei der TOF-MRA verwendete Gradienten-Echo-Sequenz zeichnet sich durch eine kurze TE (Minimierung der Phaseneffekte), eine kurze TR (Hintergrundunterdrückung) und einen kleinen Flipwinkel (Reduktion der intravaskulären Sättigung) aus. Sie wird senkrecht zum Gefäßverlauf ausgesendet, um Sättigungseffekte im fließenden Blut zu verhindern. Speziell bei der Darstellung von intra- und poststenotischen Turbulenzen ist die Verwendung von kurzen Echozeiten sehr wichtig, um die dort entstehende Signalauslöschungen zu vermeiden (Laub 1994). Es gibt zwei am weitesten verbreitete Möglichkeiten, die TOF-MRA auszuführen: die 2D-Bildgebungssequenz und eine 3D-Volumen-Aquisition.

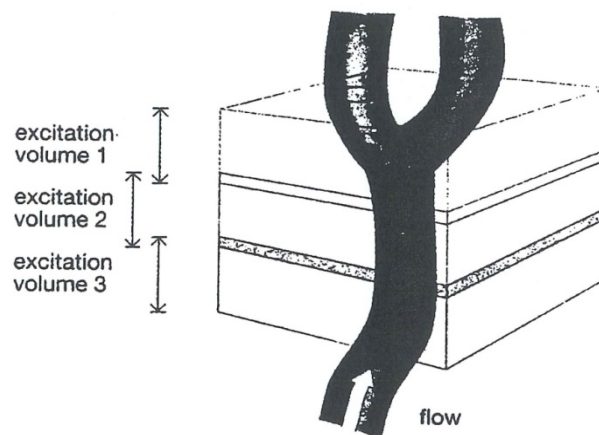
Die 2D-TOF-MRA liefert eine bessere Kontrastierung des Gefäßes im Verhältnis zum stationären Gewebe, hat jedoch den Nachteil, dass sie im Vergleich zur 3D-TOF-MRA relativ kleine Volumina abdeckt und es bei für die Untersuchung nicht ganz optimalen Gefäßverläufen zu schnellen Signalverlusten kommt (Nederkoorn et al. 2003). Die sequentielle 2D-Methode wird hauptsächlich bei langsamen Fließgeschwindigkeiten benutzt (Hausmann & Müller 1992).





**Abbildung 2:** 2-D-sequentielle Schichten (Hausmann & Müller 1992)

Die 3D-TOF-MRA hat den Vorteil, dass sie durch die dreidimensionale Darstellung eine bessere Beurteilung des Krankheitsprozesses ermöglicht. Zudem wird mittels der uneingeschränkten Projektionsebenen eine Beurteilung der Stenose und ihrer Lokalisation verbessert (Hausmann & Müller 1992)

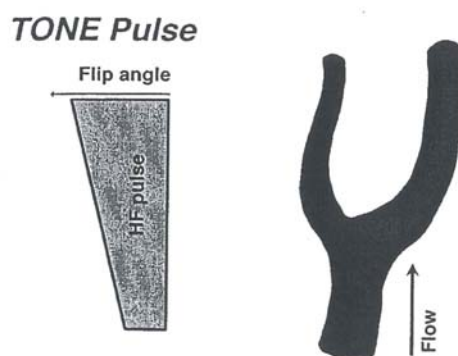


**Abbildung 3:** 3D-Mehrvolumentechnik mit dünnen, überlappenden 3D-Volumina (Hausmann & Müller 1992)

Andererseits kann es bei etwas langsameren Fließgeschwindigkeiten zu Sättigungseffekten kommen. Es wurden spezielle Verfahren entwickelt, um die durch Sättigungseffekte entstehenden Signalverluste zu reduzieren. Eine Methode ist die

Hintereinanderschaltung mehrerer schrittweise aufgenommener kleinerer Volumina (MOTSA=Multiple-Overlapping-Thin-Slab-Aquisition)-Technik. Die einzelnen Schichten sollen sich 1/3 bis 1/4 auf jeder Seite des Volumens überlappen. Der langsame Signalabfall innerhalb eines Einzelschlittens wird bei dieser Methode durch das Hintereinanderschalten überspielt, so dass eine relativ einheitliche Kontrastierung ermöglicht wird. Der Nachteil dieser Messmethode kann das unkorrekte Zusammenpassen der verschiedenen Volumina darstellen.

Eine weitere verwendete Methode ist die TONE (=Tilted-Optimized-Nonsaturated-Excitation)-Technik (Arlart et al 2002).

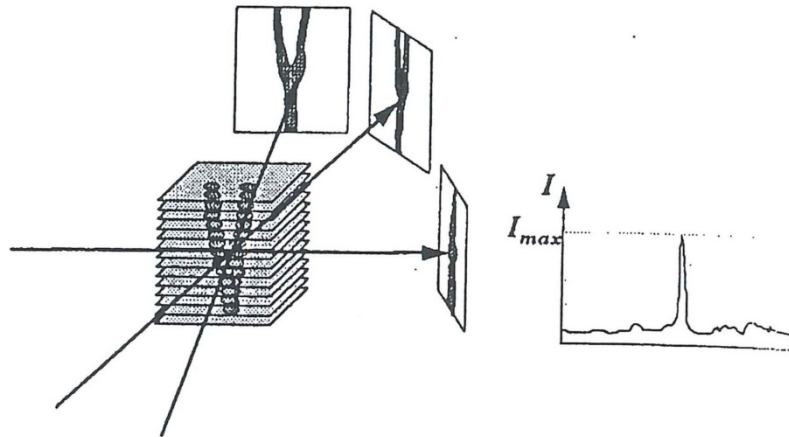


**Abbildung 4:** TONE-Methode (Bongartz 1996)

Hier wird der Flipwinkel entsprechend der Blutflussgeschwindigkeit am proximalen Ende des Messvolumens kleiner gewählt als am distalen Ende. Bei schnellem Blutfluss, wie er in der A. carotis vorkommt, wird z.B. ein Verhältnis von 1:2 empfohlen. Am Ende der Messstrecke kann das eigentliche Signal schon sehr stark durch die Sättigung beeinflusst werden. Deshalb sollte ein möglichst großer Flipwinkel gewählt werden, damit die vorgesättigte arterielle Magnetisierung immer noch ein ausreichend starkes Signal liefern kann.

Um aus den gewonnenen Datensätzen eine angiographieähnliche Darstellung zu erhalten, werden sie gewöhnlich mit Hilfe des s.g. Maximum-Intensity-Projektionsverfahrens (MIP) nachverarbeitet. Bei diesem Verfahren werden alle Schichtbilder zu einem dreidimensionalen Bild zusammengefasst, das mit Projektionsstrahlen durchzogen wird. Entlang jedes Projektionsstrahles wird der hellste Punkt aufgesucht und auf einer Projektionsebene, die senkrecht zum Strahl angelegt wird, abgebildet. Vollzieht man diese Prozedur nun in mehrere Richtungen, können verschiedene Gefäßprojektionen berechnet werden. Fasst man im Anschluss diese

gewonnenen Informationen auf einem Monitor zusammen, entsteht beim Beobachter ein dreidimensionaler Eindruck des untersuchten Gefäßabschnittes.



**Abbildung 5:** Maximum-Intensity-Projektionsverfahren (MIP) (Laub 1994)

Um eine gute Bildqualität zu erreichen, sollte das Untervolumen des Datensatzes möglichst nur auf das Gebiet des untersuchten Blutgefäßes beschränkt werden. Bei zu großen Volumina kann es zur Projektion von Pixeln mit den höchsten Rauschwerten kommen, was wiederum zur Verstärkung des Hintergrundsignals führt und die Beurteilung des Blutgefäßes beeinträchtigt.

#### 2.2.3.2. Kontrastmittelunterstützte MRA (CE-MRA)

Durch die Gabe von paramagnetischem Kontrastmittel wie Gadolinium-Komplexen (Gd), lassen sich die T1- und T2-Relaxationszeit im Vergleich zum Blut um ca. 20- bis 100-fach verkürzen. Besonders in T1-gewichteten Sequenzen fällt ein deutlicher Unterschied der Signalintensität der mit KM durchflossenen Gefäße und dem nur sehr schwach kontrastierten Hintergrundgewebe auf. Aus diesem Grund dient diese Methode gut zur Darstellung von Gefäßen. Problematisch ist jedoch die zeitliche Abstimmung, das sogenannte Timing, der KM-Gabe und der anschließenden Messung. Das Zeitfenster insbesondere von einer ausreichenden Kontrastierung der Karotisstrombahn bis zur Darstellung der V. jugularis ist relativ kurz (ca. 8-9 s). Deshalb ist es wichtig, eine optimale Sequenz mit folgenden Anforderungen zu verwenden (Boos et al. 1997):

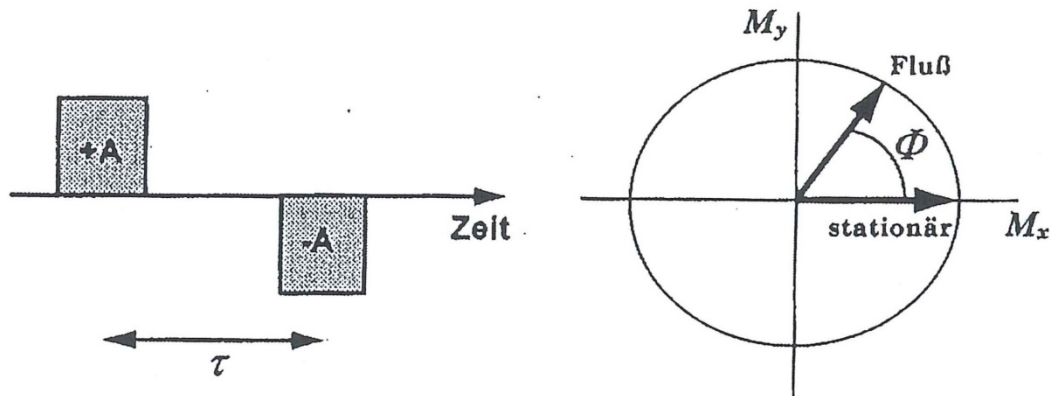
- Ein möglichst großer Flipwinkel des HF-Impulses mit möglichst kurzem TR, um eine möglichst optimale T1-Kontrastierung und Hintergrundunterdrückung zu erreichen;
- TE sollte möglichst kurz gewählt werden, dies bewirkt eine Verringerung des Signalverlustes aufgrund der verkürzten T2-Relaxationszeit;
- Kurze TR, dadurch nur kurze Messzeit (schnelle arterio-venöse KM-Passage, Messzeit max. 25-30 s);
- Höchstmögliche Ortsauflösung bei großem FOV (field of view 250-280 mm).

Der große Vorteil der CE-MRA im Vergleich zur TOF-MRA ist eine bis zu 20fach verkürzte Messzeit. Diese wird erreicht durch die Möglichkeit einer Datenakquisition in coronarer Schnittführung, die bei der TOF-MRA primär in axialer Ebene erfolgen muss. Somit kann die Schichtorientierung parallel zu dem Gefäßverlauf geführt werden. Der TOF-Effekt beeinflusst den Gefäßkontrast in der CE-MRA weitestgehend nicht, da sich der Kontrast durch die Länge der T1-Zeit ergibt. Die kurze Messzeit verhindert auch weitgehend Bewegungsartefakte, die bei der TOF-MRA immer wieder, z.B. durch Schluckbewegungen, zur Beeinträchtigung der Bildqualität führen. Außerdem kann durch eine Vergrößerung des FOV auf im Schnitt 250 bis 270 mm mit einer einzigen Messung eine Erfassung vom Aortenbogen bis nach intrakraniell durchgeführt werden. Das Ergebnis einer MR-Angiographie ist unabhängig von der Aufnahmetechnik in der Regel eine Serie von Bildern, die ein hohes Signal für fließendes Blut und ein abgeschwächtes oder kein Signal für stationäres Gewebe zeigen. Dem menschlichen Wahrnehmungssystem ist es aber nicht möglich, aus den vielen Einzelbildern einen kontinuierlichen Gefäßverlauf zu konstruieren. Mit Hilfe von bestimmten Algorithmen lässt sich dieses Defizit durch EDV-Systeme ausgleichen (u.a. mit der o.g. MIP-Technik).

### 2.2.3.3. Phasenkontrast - MRA (PC-MRA)

Bei der Technik der Phasenkontrast - MRA verwendet man zur Bildgebung das Prinzip der sogenannten Phaseneffekte. Diese entstehen durch Bewegung von Spins mit transversaler Magnetisierung entlang von Magnetfeldgradienten. Unter Verwendung eines bipolaren Gradientenpulses erfahren die Spins zunächst nach Aussenden des ersten Pulses eine Änderung der Larmor-Frequenz, mit der sie präzedieren. Das Ausmaß der Änderung hängt von der Position der Spins und der Stärke des

ausgesendeten Gradientenpulses ab. Die Spins weisen auf diese Weise eine Phasenverschiebung  $\Phi_v$  auf (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Wirkung eines bipolaren Gradientenpulses auf stationäre und fließende Spins. Fließende Spins erfahren eine Phasenverschiebung  $\Delta\Phi_v$  (Laub 1994)

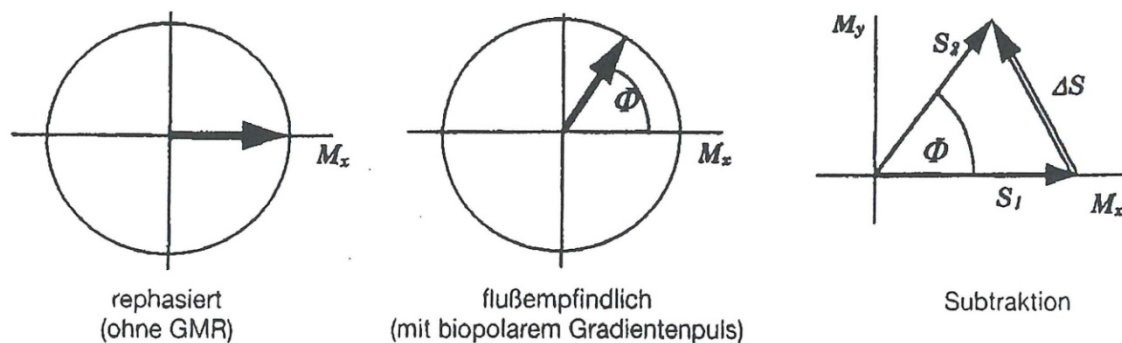
Wird nun der zweite Puls genau in gegensätzlicher Richtung mit der gleichen Stärke abgegeben, wird diese Phasenverschiebung wieder rückgängig gemacht, insofern die Spins sich nicht von ihrer Position entfernt haben. Haben sie dies getan, z.B. bei fließenden Spins, kann der zweite Puls die Änderung der Phase nicht vollständig rückgängig machen, woraus eine Phasenverschiebung  $\Delta\Phi_v$  bestehen bleibt. Abhängig von der Geschwindigkeit, mit der sich die Spins bewegen, kann man anhand der folgenden Formel diese Phasenverschiebung erreichen.

$$\Delta\Phi_v = \gamma \cdot \tau \cdot A \cdot v$$

$\Delta\Phi_v$	= Phasenverschiebung
$\gamma$	= gyromagnetisches Verhältnis
$\tau$	= Zeitintervall zwischen den Zentren der beiden Gradientenpulse
$v$	= Geschwindigkeit der Spins in Richtung des Gradientenfeldes
$A$	= Zeitintegral über eine Hälfte des bipolaren Gradientenpulses

Bei der Phasenkontrast-Angiographie benötigt man zwei Messungen, bei der sich die Phasenverschiebung der Spins unterscheidet. Die erste Messung wird mit einer

sogenannten flusskompensierten Sequenz erstellt, bei der auch fließende Spins mit hoher Signalintensität abgebildet werden.



**Abbildung 7:** Die flussemphindliche Sequenz ändert die Richtung der Magnetisierung um den Winkel  $\Phi$  im Vergleich zur flusskompensierten Sequenz. Die Länge des Differenzvektors  $\Delta S$  hängt vom Winkel  $\Phi$  zwischen den beiden Magnetisierungsvektoren  $S_1$  und  $S_2$  ab (Laub 1994)

Die zweite Messung erfolgt mit einer flussemphindlichen Sequenz, die eine Phasenverschiebung um den Winkel  $\Phi$  bewirkt. Aus diesen zwei Messungen ergibt sich eine Differenz der Magnetisierungsvektoren  $\Delta S$  an jedem Punkt des Bildes, die abhängig ist von der Geschwindigkeit, mit der sich die Spins im Gefäß bewegen. Für jeden Bildpunkt wird die Differenz  $\Delta S$  entsprechend ihrer Größe in verschiedenen Helligkeitsstufen abgebildet, so dass die Helligkeit der Bildpunkte eine Aussage über die Geschwindigkeit des jeweiligen Ortes zulässt.

Zum Prinzip der Phasenkontrast-Angiographie siehe die Abbildung 7.

## 2.3. Stenosegraduierung

### 2.3.1. Stenosegraduierung in der Doppler-/Duplexsonographie

Die Stenosegraduierung in der Doppler-/Duplexsonographie darf keinesfalls rein mechanistisch nur anhand der Beurteilung des Blutflusses im vermeintlichen punctum maximum der Stenose mittels der farbkodierten Duplexsonographie erfolgen. Vielmehr sollte man sich bewusst werden, dass die ACI, in der die meisten therapielevanten Stenosen entstehen, kein isoliertes, sondern ein in ein Verbundsystem der hirnersorgenden Arterien integriertes Gefäß ist.

Obwohl zahlreiche Studien und Publikationen zur doppler-/duplexsonographischen Erkennung und Untersuchungsmöglichkeiten der ACI-Stenosen existieren, ist es bis

heute immer noch nicht einheitlich geregelt, wie der Stenosierungsgrad in diesem Gefäß definiert wird. Das ist u.a. dadurch bedingt, dass die ACI in ihrem Verlauf keinen konstanten Durchmesser, sondern direkt am Abgang meistens eine Auftreibung (Bulbus) aufweist.

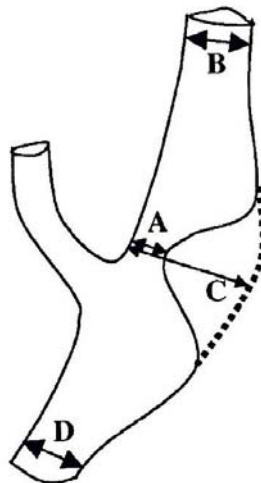
Daher existieren zwei grundsätzliche Möglichkeiten den Stenosierungsgrad zu bestimmen.

Der lokale Stenosierungsgrad wird aus dem Verhältnis aus dem minimalen noch durchflossenen Restlumen und dem lokalen ursprünglichen Lumen des Gefäßes berechnet. Diese Methode erlaubt die genaueste Aussage über das tatsächliche Ausmaß der Stenose. Diese Methode orientiert sich an den ECST-Kriterien (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group) (ECST 1991). In Deutschland wurde vom Arbeitskreis Gefäßdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) der lokale Stenosierungsgrad als Standard empfohlen.

Er wird nach der folgenden Formel berechnet (siehe auch Abbildung 8):

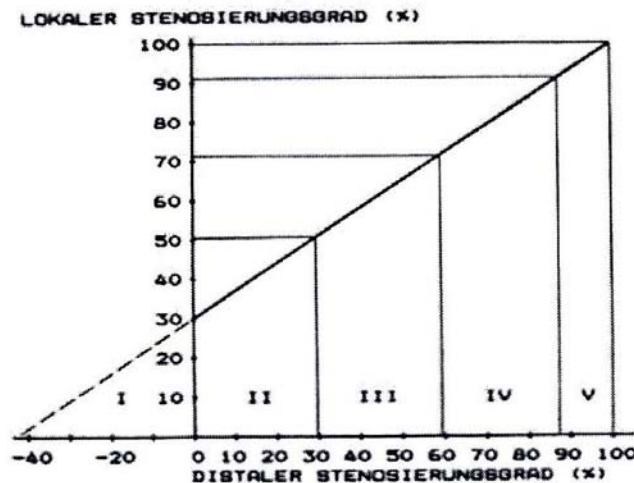
$$SG_L = (1-A/C) \cdot 100\%$$

Der distale Stenosegrad ist die zweite Möglichkeit der Stenosegraduierung. Dabei dient der distale, nicht stenosierte Gefäßdurchmesser als Referenz. Diese Methode wird vorwiegend im angelsächsischen Sprachraum angewandt und orientiert sich an den NASCET-Kriterien (siehe auch Kapitel 2.3.2.) (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Barnett et al. 1991).



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung einer ACI-Stenose zur Erläuterung der Berechnung des lokalen und distalen Stenosierungsgrades, modifiziert nach (U-King-Im et al. 2004)

Dabei gilt grundsätzlich, dass der lokale Stenosegrad höhere Werte als der distale Stenosegrad aufweist (Widder et al. 1986). (Siehe auch Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Ungefähre Korrelation zwischen lokalem und distalem Stenosegrad, modifiziert nach (Widder et al. 1986)

Nun sollte das Ausmaß der Stenose in der Doppler-/Duplexsonographie wie bereits erwähnt nicht an einem Kriterium, sondern anhand einer Reihe der Haupt- und Nebenkriterien (siehe Tabelle 1) sowie teilweise auch körperlicher Untersuchung des Patienten beurteilt werden und setzt dementsprechend klinische und untersuchungsabhängige Erfahrung des Sonographers voraus.

Zu den Hauptkriterien der Stenosebeurteilung gehören:

- B-Bild- und farbkodierte Darstellung des Stenosemaximums
- Systolische (PSV) und enddiastolische (EDV) Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum. Bei der Beurteilung der Strömungsgeschwindigkeit sollen verschiedenen Faktoren wie Vorliegen höchstgradiger Stenosen, kontralaterale hochgradige ACI-Stenosen oder ACI-Verschlüsse (AbuRahma et al 1995), sehr kurz- oder auch langstreckige Stenosen, Tandemstenosen sowie anlagebedingte enge Gefäße ohne pathologischen Stellenwert berücksichtigt werden.
- B-Bild- und farbkodierte Darstellung des poststenotischen Gefäßes
- Poststenotische Strömungsgeschwindigkeit

Zu den Nebenkriterien der Stenosegraduierung zählen:

- Beurteilung der Periorbitalarterien (Flussrichtung, Zu- oder Abnahme der Amplitude bei Kompressionsversuch)



- Beurteilung der vorgeschalteten prästenotischen A. carotis communis (v.a. Beurteilung der Pulsatilität)
- Benutzung verschiedener Indizes (z.B. ACI/ACC-Index, ACI/ACI-Index der Mean-Frequenz/Geschwindigkeit)
- Beurteilung der poststenotischen Strömungsstörungen
- Beurteilung der intrakraniellen Befunde (ACA sowie verringerte Pulsatilität bei vorgeschalteten hochgradigen Stenosen)
- Auskultation (hilfreich bei hochgradigen Stenosen aufgrund der entstehenden spezifischen Strömungsgeräusche, versagt allerdings oft bei höchstgradigen Stenosen)

**Tabelle 1:** Beurteilung der Abgangsstenosen der ACI, die nicht länger als 1-2 cm sind, anhand von ausgewählten Kriterien, modifiziert nach (Widder & Görtler 2004)

Stenosierungsgrad	≤ 50%	60%	70%	80%	90%	95%	100%
Systolische Maximalgeschwindigkeit PSV (cm/s)	< 120 cm/s	120 cm/s	200 cm/s	300 cm/s	> 300 cm/s	Variabel	-
Enddiastolische Maximalgeschwindigkeit EDV (cm/s)			< 130 cm/s	≥ 130 cm/s	≥ 130 cm/s	Variabel	-
Poststenotische systolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)				> 60 cm/s	< 60 cm/s	Minimal	-
Poststenotische Strömungsstörungen	-	-	Leicht	Ausgeprägt	Ausgeprägt	Meist keine mehr	-
Prästenotische ACC	Unauffälliges Strömungssignal			Meist erhöhte Pulsatilität	Meist erhöhte Pulsatilität	Verminderte Strömungsgeschwindigkeit mit erhöhter Pulsatilität	Erhöhte Pulsatilität
Periorbitalarterien	Unauffälliges Strömungssignal			Meist pathologisch		Pathologisch	
ACA	Antegrad durchströmt			Variabel	Retrograd durchströmt		

### **2.3.2. Stenosegraduierung in der Magnetresonanztangiographie**

Während in der Ultraschalldiagnostik die Gefäßwand im B-Bild-Mode meist gut zur Darstellung kommt, so dass die Bestimmung des lokalen Stenosegrades gut möglich ist (siehe Kapitel 2.3.1.), wird in der angiographischen Bildgebung lediglich das durchflossene Lumen des Gefäßes dargestellt, so dass hier die Bestimmung des distalen Stenosegrades zum Tragen kommt. Hier greifen wiederum die bereits erwähnten NASCET-Kriterien, denen die angiographische Darstellung mittels der digitalen Subtraktionsangiographie zu Grunde liegt (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Demzufolge werden angiographisch diagnostizierte Stenosen nach der folgenden Formel berechnet (siehe auch Abbildung 8):

$$SG_D = (1-A/B) \cdot 100\%$$

Diese Methode erscheint weniger genau, bedenkt man doch die anatomische Eigenart des ACI-Abganges (Bulbus), in dem die meisten ACI-Stenosen lokalisiert sind.

Da Doppler-/Duplexsonographie und MRA nicht- (bzw. wenig) invasive Untersuchungstechniken darstellen, die gleichermaßen in der Abklärung der ACI-Stenosen eingesetzt werden, sollen beide Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihrer diagnostischen Sicherheit und Komplementarität untersucht werden. Die erhobenen Daten sollen es erlauben, klinische Konstellationen aufzuzeigen, bei denen die Durchführung einer Untersuchungstechnik alleine ausreicht und bei denen beide Untersuchungstechniken kombiniert zur Anwendung kommen sollten.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Für die Untersuchung wurden Daten von den Patienten herangezogen, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2008 in die Neurologische Klinik des Klinikums Fulda gAG mit den Diagnosen einer TIA (ICD-10: G45.1), eines Schlaganfalls (ICD-10: G46.0) sowie eines epileptischen Anfalls (ICD-10: G40.6) aufgenommen und nach dem Entdecken von hochgradigen ACI-Stenosen in die Gefäßchirurgische Klinik des gleichen Hauses zur Thrombendarteriektomie verlegt worden sind.

Auf diese Weise konnten Daten von insgesamt 84 Patienten akquiriert werden. Die bildgebende präoperative Diagnostik bestand aus Doppler-/Duplex-Untersuchungen sowie Magnetresonanztomographie (MRA), computertomographischer Angiographie (CTA) und teilweise auch digitaler Subtraktionsangiographie (DSA).

Nach ausführlicher Durchsicht der so gewonnenen Patientendaten konnten schließlich 60 Patienten, die sich einer Doppler/Duplexuntersuchung und einer MRA-Untersuchung unterzogen haben und damit die notwendigen Voraussetzungen für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit erfüllten, selektiert und in die statistische Analyse aufgenommen werden.

Die Angaben zu Aufnahmebefunden, Krankheitsverlauf, sowie den für die vorliegende Arbeit relevanten Risikofaktoren wurden den digitalisierten Patientenakten (Medico Solutions mit dem integrierten Archivierungsprogramm Soarian Health Archive 8.2.7-PROD), den digitalisierten Daten des Schlaganfallerhebungsbogens Hessen (3M QS-MED professional, Build 12.5.0.0) sowie den von Frau Dr. rer. nat. C. Hohmann im Rahmen eines hausinternen Follow-Up's für Carotis-TEA-Patienten erhobenen Daten, entnommen.

#### **3.2. Gerätebeschreibung**

##### **3.2.1. Doppler-/Duplexsonographie**

Die Ultraschalluntersuchungen an den Halsgefäßen im Verfahren der farbkodierten Duplexsonographie wurden an einem Ultraschallgerät der Firma Siemens vom Typ Acuson Antares (linear array transducer 7,5 MHz), die transkraniellen Doppleruntersuchungen mit dem Gerät vom Typ DWL Multi-Dop X2 (Stiftsonden mit 2

MHz, 4 MHz und 8 MHz) der Firma DWL Elektronische Geräte GmbH (mittlererweile Compumedics Germany GmbH) durchgeführt.

Bei den transkraniellen Doppleruntersuchungen wurden standardmäßig der transtemporale, transnuchale, transorbitale sowie zervikaler Zugang nach einem festgelegten Untersuchungsprogramm (s. Anlagen) gewählt.

### **3.2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem 1,5 T-Gerät der Firma Philips, Model ACS NT, Release 12.1.

Die MRA der Halsgefäße wurde mit Hilfe der kontrastmittelunterstützten Technik (CE-MRA, siehe Kapitel 2.2.3.2.) unter Verwendung von jeweils 20 ml Kontrastmittel **Dotarem®** (Gadotersäure 0,5 mmol/ml) als Bolusgabe nach dem MRA-Standardprotokoll (s. Anlagen) für Hals/Kopfgefäße unter Einsatz der Sense-Head-Neck-Spule durchgeführt.

Der Circulus Willisii wurde standardmäßig mit Hilfe der TOF-MRA (siehe Kapitel 2.2.3.1.) dargestellt.

### **3.3. Beurteilung der Befunde**

Durch die Fragestellung der vorliegenden Studie waren keine zusätzlichen Befragungen oder Untersuchungen der Patienten erforderlich. Außerdem entsprechen die prospektiv erhobenen, anonymisierten und später ausgewerteten Daten der leitlinienkonformen Diagnostik und Therapie eines akuten Schlaganfalls (Adams et al. 2007), so dass ein Ethikvotum nach Rücksprache mit dem Promotionsausschuss des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg nicht erforderlich war.

#### **3.3.1. Doppler-/Duplexsonographie**

Die Beurteilung der doppler-/duplexsonographischen Ergebnisse erfolgte anhand der innerhalb der Dopplerabteilung der Klinik für Neurologie der Klinikum Fulda gAG angelegten Befunde. Bei der Beurteilung der ACI-Stenosen orientierte man sich an den ECST-Kriterien (siehe Kapitel 2.3.1.). Die Karotisverschlüsse wurden in der vorliegenden Studie als Stenosegrad von 100 Prozent determiniert.

Die Befunde sowohl der extrakraniellen Duplexsonographie wie auch der transkraniellen Dopplersonographie wurden auf Vorliegen von Tandemstenosen der

ipsilateralen ACI sowie Stenosen der weiteren gehirnversorgenden Arterien analysiert und dementsprechend dokumentiert.

Die Dokumentation für die vorliegende Studie erfolgte retrospektiv anhand der Akten aus dem Handarchiv der Neurologischen Klinik.

### **3.3.2. Magnetresonanztomographie (MRA)**

Die retrospektive Beurteilung der MRA-Bilder erfolgte selbständig an den spezialisierten Computerarbeitsplätzen der Radiologischen Klinik der Klinikum Fulda gAG mit Hilfe des Programms AGFA Viewer. Es wurden dafür die MIP (Maximum Intensity Projection)-Bilder herangezogen.

Die Beurteilung der ACI-Stenosen erfolgte nach den NASCET-Kriterien (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Die höchstgradigen Stenosen wurden aufgrund mangelnder Auflösung der zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmittel als präokklusiv definiert und von der Korrelationsberechnung der Stenosegraduierung in den beiden Methoden ausgenommen. Bei einer Alternativberechnung wurden diesen Stenosen empirisch Stenosegrad von 95 % verliehen (Back et al. 2000; Korteweg et al. 2008; Runck et al. 2008), um sie doch bei der o.g. Analyse berücksichtigen zu können.

Die MRA-Aufnahmen wurden auf Vorliegen von Tandemstenosen der ipsilateralen ACI sowie Stenosen der weiteren gehirnversorgenden Arterien analysiert und dementsprechend dokumentiert.

### **3.4. Statistische Auswertung**

Bei der statistischen Auswertung wurde das Programm PASW 18 (Predictive Analytics Software, SPSS Inc., an IBM Company, Chicago, USA) verwendet.

Zunächst wurde die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bzgl. des Alters und des Geschlechts untersucht. Anschließend wurden die Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen (Schlaganfall, TIA, epileptischer Anfall) sowie der für die Entstehung der zerebrovaskulären Erkrankungen verantwortlichen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Nikotin- und Alkoholkonsum, Adipositas, frühere zerebrale Ischämie auch im Sinne einer TIA, absolute Arrhythmie sowie weitere kardiale Risikofaktoren wie KHK, Herzklappenersatz, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) erstellt.

Anschließend erfolgte die Auswertung und die Beurteilung der Korrelation der Stenosegraduierung der ipsilateralen (symptomatischen) sowie der kontralateralen Seite in den beiden Methoden mit Hilfe des nachfolgend beschriebenen Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Zum Vergleich der Aufdeckung der Zusatzinformationen sowie von Tandemstenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden wurde der Chi-Quadrat-Test nach McNemar herangezogen, der weiter unten (siehe Kapitel 3.4.2.) beschrieben wird.

Zum Methodenvergleich wurde die Kappa-Statistik nach Cohen (siehe Kapitel 3.4.3.) angewendet (Cohen 1960).

### **3.4.1. Korrelationskoeffizient nach Pearson zum Vergleich der Stenosegraduierung der ACI mittels Duplexsonographie und MRA**

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (auch Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient genannt) ist ein normiertes Maß zur Darstellung eines linearen Zusammenhanges und wird oft in der medizinischen Statistik zum Methodenvergleich z.B. zur Prüfung der Korrelation der Ergebnisse angewandt.

Er wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{(n - 1) \cdot s_x \cdot s_y}$$

Mit	$r$	= Koeffizient nach Pearson
	$x_i$ und $y_i$	= die Werte der beiden Variablen
	$\bar{x}$ und $\bar{y}$	= die Mittelwerte der beiden Variablen
	$s_x$ und $s_y$	= die Standardabweichungen der beiden Variablen

Der Koeffizient nach Pearson kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei die Werte nahe +1 einen starken Zusammenhang, die Werte nahe 0 einen schwachen Zusammenhang darstellen. Die negativen Werte dieses Koeffizienten drücken demzufolge einen gegenläufigen Zusammenhang aus (Bühl 2010).

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

**Tabelle 2:** Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Modifiziert nach Bühl 2010)

Wert	Interpretation
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

Der Pearson-Koeffizient wurde in dieser Arbeit für den Vergleich der Stenosegraduierung der ACI sowohl der symptomatischen (ipsilateralen) als auch der kontrateralen Seite berechnet.

#### **3.4.2. Chi-Quadrat-Test nach McNemar zur Beurteilung der Zusatzinformationen der beiden Methoden**

Die Zusatzinformation einer Untersuchungsmethode in dieser Arbeit wurde durch das Vorhandensein von zusätzlichen Stenosen der supraaortalen Arterien (außer der ipsilateralen ACI), die von dieser Untersuchungsmethode aufgedeckt, von der zweiten Untersuchungsmethode aber übersehen worden sind, definiert. Sie wurden in nicht relevante, eventuell relevante sowie relevante Zusatzinformationen unterteilt. Zu den nicht relevanten Zusatzinformationen zählten z.B. anatomische Normvarianten wie Truncus bicaroticus oder geringfügige nicht hämodynamisch wirksame Stenosen der supraaortalen Arterien. Zu den eventuell relevanten Zusatzinformationen zählten Stenosen in anderen Gefäßterritorien in Bezug auf die ipsilaterale Seite (vertebrobasilärer Kreislauf sowie extra- und intrakranielle Stenosen der kontralateralen Seite). Als relevant wurden Zusatzinformationen beurteilt, die Stenosen oder Verschlüsse im nachgeschalteten Stromgebiet der ipsilateralen A. cerebri media beschrieben.

Topographisch wurden die Zusatzinformationen in solche im vorderen Kreislauf (ACC, ACI, ACE), im vertebrobasilären Kreislauf, im intrakraniellen Bereich sowie im Bereich der Aa. subclaviae unterteilt.

Auch die Tandemstenosen im distalen Verlauf der ipsilateralen ACI wurden als Zusatzinformationen gewertet und deren Aufdeckung durch die beiden Methoden dementsprechend dem McNemar-Test unterzogen. Die Ergebnisse wurden jeweils in Form von Vierfeldertafeln dargestellt.

Der Chi-Quadrat-Test nach McNemar ist ein Häufigkeitstest, bei dem zwei verbundene Stichproben bezüglich eines Alternativmerkmals verglichen werden (Weiß 2008). Dabei ist es üblich, die Verteilung der Häufigkeiten in zwei Stichproben als Vierfeldertafel darzustellen.

**Tabelle 3:** Vierfeldertafel beim McNemar-Test (nach Weiß 2008)

		Stichprobe 1	
		A	$\bar{A}$
Stichprobe 2	A	a	b
	$\bar{A}$	c	d

Dabei sind: A und  $\bar{A}$  zwei verschiedene Merkmale in zwei verbundenen Stichproben  
a und d sind Häufigkeiten, die für die Gleichheit der Stichproben sprechen  
b und c sind Häufigkeiten, die die Unterschiede der Stichproben repräsentieren

Die Nullhypothese besagt, dass  $a+b=c+d$ , sprich  $b=c$ .

Zur Überprüfung wird die Prüfgröße berechnet:

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

Falls der Wert der Prüfgröße größer als  $\chi^2_{1,1-\alpha}$  ist, wird die Alternativhypothese angenommen (Weiß 2008).

Für kleinere Stichproben ( $b+c \leq 30$ ) wird die Prüfgröße durch eine Stetigkeitskorrektur etwas verkleinert:

$$\chi^2 = \frac{(|b-c|-1)^2}{b+c}$$

Der Test setzt aber voraus, dass  $(b+c)$  mindestens 10 beträgt.



### 3.4.3. Kappa-Statistik zum Methodenvergleich

Die von Cohen 1960 vorgeschlagene und durch Brennan 1992 weiter entwickelte Interobserveranalyse mittels der Kappa-Statistik lässt sich auch zum Vergleich der Ergebnisse zweier Untersuchungsmethoden anwenden (Cohen 1960).

Hierzu werden die Ergebnisse der Magnetresonanzangiographie und Doppler-/Duplexsonographie verwendet und auf Höhe ihrer Übereinstimmung entsprechend dem unten beschriebenen Verfahren untersucht.

Das Verfahren soll anhand einer Vierfeldertafel veranschaulicht werden. Zur Vereinfachung sollen lediglich die Übereinstimmung der Stenosen, die unter 70% Diameterreduktion und eine 70-99% Diameterreduktion messen, verglichen werden.

**Tabelle 4:** Vierfeldertafel als Grundlage zur Berechnung des Kappa-Koeffizienten

MRA	Sonographie		$\Sigma$
	< 70%	70-99%	
< 70%	a ( $e_{11}$ )	b ( $e_{12}$ )	a+b
70-99%	c ( $e_{21}$ )	d ( $e_{22}$ )	c+d
$\Sigma$	a+c	b+d	a+b+c+d

$$e_{11}=e_{21}=\frac{(a+b) \cdot (a+c)}{a+b+c+d} \text{ und } e_{12}=e_{22}=\frac{(c+d) \cdot (b+d)}{a+b+c+d}$$

Mit  $e_{11}, e_{21}, e_{12}, e_{22}$  = die Häufigkeiten, die rein zufällig zu erwarten sind.

Der Kappa-Koeffizient wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

wobei

$$p_o = \frac{a+d}{a+b+c+d} \text{ und } p_e = \frac{(a+b) \cdot (a+c) + (c+d) \cdot (b+d)}{a+b+c+d}$$

Mit  $\kappa$  = der Kappa-Koeffizient.

$p_o$  und  $p_e$  = die Anteile der übereinstimmenden Werte, die man registriert (beobachtet) bzw. die man rein zufällig erwarten würde. Dabei stehen „o“ und „e“ für „observed“ bzw. „expected“.

Der Kappa-Koeffizient drückt den Anteil der Übereinstimmungen aus, der über das hinausgeht, was man unter dem Zufall erwarten würde.

Falls alle Untersuchungsergebnisse aus den beiden Methoden übereinstimmen, ist  $\kappa=1$ . Wenn aber der Anteil der Übereinstimmungen lediglich der Zufallserwartung entspricht, ist  $\kappa=0$ .

Für die Interpretation des Kappa-Koeffizienten haben Brennan und Silman. folgende Korrelation definiert (Brennan & Silman 1992).

**Tabelle 5:** Korrelation zwischen  $\kappa$ -Wert und der Höhe der Übereinstimmung zweier Untersucher / Untersuchungsmethoden (Modifiziert nach (Brennan & Silman 1992))

$\kappa$ -Wert	Beurteilung der Übereinstimmung
< 0,20	ungenügend
0,21-0,40	ausreichend
0,41-0,60	befriedigend
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Der Kappa-Koeffizient wurde in dieser Arbeit für den Vergleich der Stenosegraduierung der ACI in beiden Untersuchungsmethoden sowohl für die symptomatische (ipsilaterale) als auch für die kontralaterale Seite berechnet.

Da die Berechnung des Kappa-Koeffizienten nur für nominale Variablen möglich ist (Cohen 1960), wurde die in der Literatur übliche Einteilung der ACI-Stenosen in die ACI-Stenosegruppen vorgenommen (Barnett et al. 1998):

- ACI-Stenosegruppe 1: ACI-Stenosen <50%
- ACI-Stenosegruppe 2: ACI-Stenosen 50-69%
- ACI-Stenosegruppe 3: ACI-Stenosen 70-99%
- ACI-Stenosegruppe 4: ACI-Stenosen 100% (Verschlüsse)

Der Kappa-Koeffizient nach Cohen (Cohen 1960) als Maß für die Korrelation der Untersuchungsergebnisse unterschiedlicher Untersucher oder Untersuchungsmethoden stellt ein sensiblerer Marker als der

Pearsonkorrelationskoeffizient dar. Der Kappa-Koeffizient kann allerdings nur aus nominalen Werten mithilfe einer symmetrischen 2x2, 4x4, 6x6 Tafel berechnet werden. In unserem durch die Auswahl für ACI-TEA vorselektierten Patientenkollektiv kamen keine Verschlüsse der ipsilateralen ACI in der MRA-Diagnostik, dafür aber in der Doppler-/Duplexsonographie (bei den gleichen Patienten) vor. Aus diesem Grunde konnte der Kappa-Koeffizient bei konstanten Ergebnissen der Stenosegruppe 4 (Verschlüsse) mithilfe des Programms PASW 18 nicht berechnet werden. Dies machte die Berechnung eines nicht gewichteten Kappa-Koeffizienten („unweighted Kappa“) mithilfe der Internetressourcen des Vassar-College (Vassar College, 124 Raymond Avenue, Poughkeepsie, New York, 12604) erforderlich (Lowry 2001-2010). Der dazugehörige p-Wert wurde mithilfe des p-Wert-Calculators auf der Webseite des Unternehmens GraphPad Software, Inc. (GraphPad Software, Inc., 2236 Avenida de la Playa, La Jolla, CA 92037 USA) berechnet (GraphPad Software 1995-2009).

Auch die Übereinstimmung bezüglich der Aufdeckung von Tandemstenosen im weiteren Verlauf der ipsilateralen ACI durch die beiden Untersuchungsmethoden wurde mittels der Kappa-Statistik überprüft.

Die Ergebnisse wurden in Form einer 3x3 Feldertafel für die ipsilaterale bzw. 4x4 Feldertafel für die kontralaterale Seite sowie 2x2 Feldertafel für die Tandemstenosen dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv: Alters- und Geschlechterverteilung, Verteilung der Diagnosen und Risikofaktoren

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei  $71,4 \pm 9,2$  Jahren (Median 72 Jahre). Von den 60 ausgewählten Patienten waren 22 (36,7%) weiblich.

**Tabelle 6:** Verteilung der Diagnosen im untersuchten Patientenkollektiv

<b>Diagnose</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
TIA	14	23,3
Infarkt	44	73,3
Epileptischer Anfall	2	3,3
Gesamt	60	100,0

**Tabelle 7:** Verteilung der Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv

<b>Risikofaktor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hypertonie	57	95,0
Diabetes mellitus	24	40,0
Hyperlipoproteinämie	30	50,0
Absolute Arrhythmie bei VHF	6	10,0
KHK, MCI, Klappenersatz, Herzinsuffizienz	27	45,0
Frühere zerebrale Ischämie / TIA	18	30,0
Alkohol	7	11,7
Adipositas	24	40,0

**Tabelle 8:** Verteilung des Risikofaktors Nikotinkonsum im untersuchten Patientenkollektiv

	n	%
Nichtraucher, wenn länger als 10 Jahre Nichtraucher	40	66,7
Raucher	10	16,7
Ex-Raucher, wenn innerhalb der letzten 10 Jahre aufgehört	9	15,0
Unbekannt	1	1,6

#### **4.2. Verteilung der ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden**

##### **4.2.1. Verteilung der ipsilateralen ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden**

Die Karotisstenosen der ipsilateralen Seite waren wie unten dargestellt verteilt. Dabei mussten zwei Patienten (CT-011 und CT-026) bei der Doppler-/Duplexuntersuchung aus der Berechnung herausgenommen werden. Bei dem ersten Patienten (CT-011) konnte sich der Untersucher bei unübersichtlichen Sichtverhältnissen und nicht einsehbarer ACI bei Schallschatten nicht auf Diagnose einer ACI-Stenose festlegen. Diese konnte dann durch denselben Untersucher bei der zweiten Untersuchung unter Verwendung eines alternativen Zugangsweges mittels Duplexsonographie allerdings nach durchgeführter MR-Angiographie nachgewiesen und eingeschätzt werden.

Bei dem zweiten Patienten (CT-026) beschrieb der Untersucher zwar hohe Pulsatilität der vorgeschalteten ACC, konnte allerdings die nachgeschaltete ACI bei ausgeprägtem Schallschatten nur teilweise darstellen und verzichtete jedenfalls auf Festlegung der Diagnose einer ACI-Stenose.

Bei der MRA-Untersuchung mussten 31 ipsilaterale ACI-Stenosen aus dem statistischen Vergleich der beiden Methoden herausgenommen werden. Der Grund hierfür war, dass diese Stenosen so hochgradig waren, dass sie methodenbedingt aufgrund mangelhafter Auflösung in diesem Bereich nicht graduiert werden konnten und als präokklusiv bezeichnet wurden. Im Rahmen einer Alternativberechnung wurde diesen Stenosen ein Stenosegrad von 95 % verliehen (Back et al. 2000; Korteweg et al. 2008; Runck et al. 2008), um sie doch der Korrelationsberechnung zuführen zu können.

**Tabelle 9:** Stenosegrad (in %) der mit Hilfe von Doppler/Duplex und MRA gemessenen ACI-Stenosegrade mit und ohne Berücksichtigung der präokklusiven Stenosen in MRA (ipsilaterale Seite)

	ACI-Stenosen (Doppler)	ACI-Stenosen (MRA)	ACI-Stenosen (MRA), incl. präokklusive Stenosen
n	58	29	60
Mittelwert [%]	81,2±11,9	71,1±11,0	83,5±14,2
Median	85,0	74,0	95

**Tabelle 10:** ACI-Stenosegrade in der Doppler-/Duplexuntersuchung (ipsilaterale Seite)

ACI-Stenosegrad [%]	n	%
0-49	0	0,0
50-69	7	11,7
70-89	23	38,3
90-99	24	40,0
100	4	6,7
Fehlend	2	3,3
Gesamt	60	100,0

**Tabelle 11:** ACI-Stenosegrade in der MRA-Untersuchung (ipsilaterale Seite)

ACI-Stenosegrad [%]	n	%
0-49	1	1,7
50-69	9	15,0
70-89	19	31,6
90-99	31	51,7
100	0	0,0
Gesamt	60	100,0

#### 4.2.2. Verteilung der kontralateralen ACI-Stenosen in den beiden Untersuchungsmethoden

Auf der kontralateralen Seite waren die ACI-Stenosen wie unten dargestellt verteilt.

**Tabelle 12:** Verteilung der ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden (kontralaterale Seite)

	Kontralaterale ACI-Stenosen (Doppler)	Kontralaterale ACI-Stenosen (MRA)
n	60	60
Mittelwert [%]	35,9±39,2	32,5±39,4
Median [%]	20,0	0,0

**Tabelle 13:** ACI-Stenosegrade in der Doppler-/Duplexuntersuchung (kontralaterale Seite)

ACI-Stenosegrad [%]	n	%
0-49	33	55,0
50-69	13	21,7
70-89	4	6,7
90-99	2	3,3
100	8	13,3
Gesamt	60	100,0

**Tabelle 14:** ACI-Stenosegrade in der MRA-Untersuchung (kontralaterale Seite)

ACI-Stenosegrad [%]	n	%
0-49	42	70,0
50-69	3	5,0
70-89	4	6,7
90-99	3	5,0
100	8	13,3
Gesamt	60	100,0

#### 4.3. Ermittlung des Durchschnittswertes für die systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) für die jeweilige Stenosegruppe in der Doppler-/Duplexsonographie

Die systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) wurde bei jeder Untersuchung dokumentiert. Nach Festlegung des jeweiligen Stenosegrades und Einordnung der Stenose in die jeweilige Stenosegruppe wurden die Durchschnittswerte für PSV in jeder Stenosegruppe ermittelt.

Dabei mussten bei der ipsilateralen Seite zwei Messungen von der Auswertung ausgeschlossen werden (zur Begründung siehe auch Kapitel 4.2.1.). Hiernach wurden

im vorliegenden Patientenkollektiv keine ACI-Stenosen der Stenosegruppe 1 (<50%) der ipsilateralen Seite durch die Doppler-/Duplexuntersuchung aufgedeckt.

Der Stenosegruppe 2 (50-69%) konnten nach der Doppler-/Duplexuntersuchung 7 ipsilaterale ACI-Stenosen zugeordnet werden. Die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) betrug in dieser Stenosegruppe  $162,9 \pm 25,2$  cm/s (95% CI, 139,6 cm/s – 186,2 cm/s).

Der Stenosegruppe 3 (70-99%) konnten nach der Doppler-/Duplexuntersuchung 47 ipsilaterale ACI-Stenosen zugeordnet werden. Die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) betrug in dieser Stenosegruppe  $379,6 \pm 127,4$  cm/s (95% CI, 342,2 cm/s – 417,0 cm/s).

4 ipsilaterale ACI-Stenosen wurden nach der Doppler-/Duplexuntersuchung als Verschlüsse (100%) erkannt und dementsprechend der Stenosegruppe 4 zugeordnet. Hier konnte kein Blutfluss innerhalb und hinter dem vermeintlichen Verschluss detektiert werden.

Auf der kontralateralen Seite konnten im vorliegenden Patientenkollektiv 33 ACI-Stenosen der Stenosegruppe 1 (< 50%) zugeordnet werden. In dieser Stenosegruppe betrug die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV)  $85,3 \pm 22,7$  cm/s (95% CI, 77,2 cm/s – 93,3 cm/s).

Der Stenosegruppe 2 (50-69%) konnten nach der Doppler-/Duplexuntersuchung 13 kontralaterale ACI-Stenosen zugeordnet werden. Die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) betrug in dieser Stenosegruppe  $159,2 \pm 42,8$  cm/s (95% CI, 133,3 cm/s – 185,0 cm/s).

Der Stenosegruppe 3 (70-99%) konnten nach der Doppler-/Duplexuntersuchung 6 kontralaterale ACI-Stenosen zugeordnet werden. Die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) betrug in dieser Stenosegruppe  $358,8 \pm 108,6$  cm/s (95% CI, 244,9 cm/s – 472,8 cm/s).

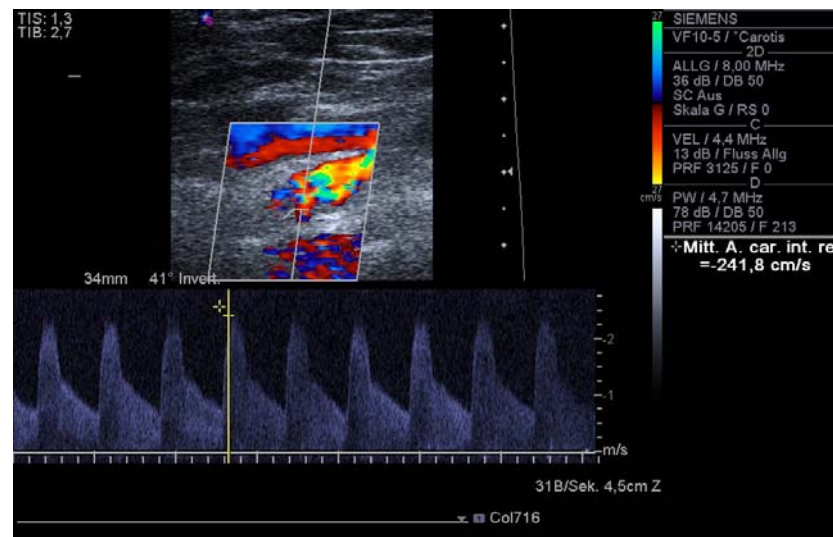
8 kontralaterale ACI-Stenosen wurden nach der Doppler-/Duplexuntersuchung als Verschlüsse (100%) erkannt und dementsprechend der Stenosegruppe 4 zugeordnet. Hier konnte kein Blutfluss innerhalb und hinter dem Verschluss detektiert werden.

Zur Übersicht über PSV-Mittelwerte für beide Seiten siehe Tabelle 15.



**Tabelle 15:** PSV-Mittelwerte

ACI-Stenosegruppe	PSV-Mittelwert (ipsilateral)	PSV-Mittelwert (kontralateral)
< 50%	-	85,3±22,7 cm/s
50-69%	162,9±25,2 cm/s	159,2±42,8 cm/s
70-99%	379,6±127,4 cm/s	358,8±108,6 cm/s



**Abbildung 10:** Duplexsonographische Darstellung einer proximalen hochgradigen ACI-Stenose mit der dazugehörigen Dopplerkurve

#### 4.4. Korrelation der ipsi- und kontralateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden

Die ipsilateralen symptomatischen sowie kontralateralen asymptomatischen Karotisstenosen wurden mittels Pearsonkoeffizienten (siehe Kapitel 3.4.1.) sowie des Kappa-Koeffizienten nach Cohen (siehe Kapitel 3.4.3.) auf Korrelation der beiden Methoden in der Stenosegraduierung miteinander verglichen. Dabei musste berücksichtigt werden, dass die Berechnung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen eine symmetrische 2x2, 4x4, 6x6 usw. Feldertafel erfordert, deren Variablen miteinander übereinstimmen. Dies machte eine Einteilung der Stenosen analog der NASCET-Studie in Stenosegruppen erforderlich (Barnett et al 1998). Das hebt noch mal die klinische Relevanz der Karotisstenosen hervor und erleichtert die Entscheidungsfindung bei der Therapieeinleitung in Anlehnung an die zwei großen Studien über die symptomatischen Karotisstenosen: ECST und NASCET (ECST 1991; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991).

Es wurden 4 Stenosegruppen gebildet: 1) <50%, 2) 50-69%, 3) 70-99% und 4) 100% oder Verschlüsse.

#### 4.4.1. Korrelation der ipsilateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden

Im Folgenden ist die Verteilung der ACI-Stenosengruppen für die ipsilaterale Seite in beiden Untersuchungsmethoden dargestellt.

**Tabelle 16:** ACI-Stenosengruppen (Doppler)

<b>ACI-Stenosengruppen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
50-69%	7	11,7
70-99%	47	78,3
100%	4	6,7
Fehlend	2	3,3
Gesamt	60	100,0

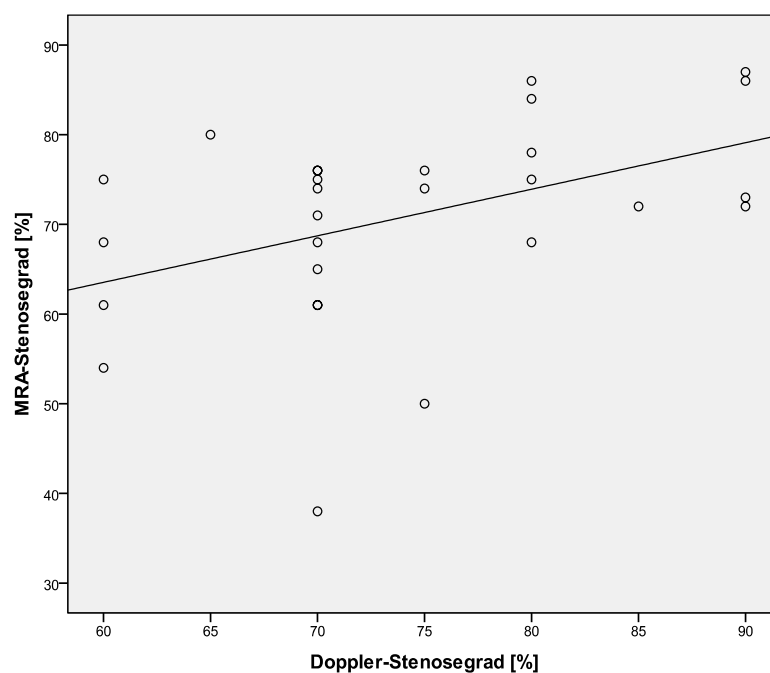
**Tabelle 17:** ACI-Stenosengruppen (MRA)

<b>ACI-Stenosengruppen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<50%	1	1,7
50-69%	9	15,0
70-99%	50	83,3
Gesamt	60	100,0

Zunächst wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (siehe Kapitel 3.4.1.) für die ACI-Stenosen der ipsilateralen Seite in beiden Untersuchungsmethoden berechnet.

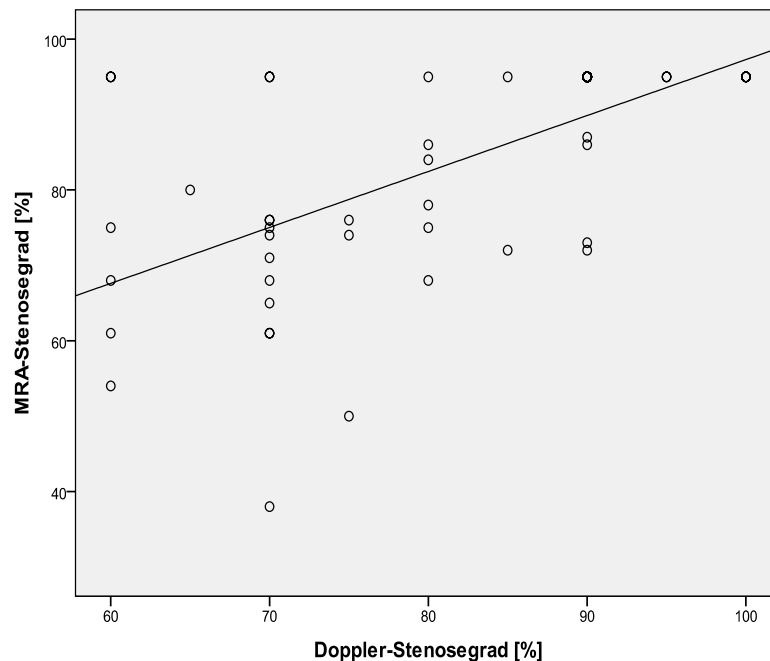
Der Koeffizient nach Pearson beträgt hiernach 0,436. Dies zeigt eine geringe Korrelation in der Graduierung der ipsilateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden (siehe Kapitel 3.4.1.) an (Bühl 2010). Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p = 0,020$ ).

Diese Korrelation wurde mittels des folgenden Streudiagramms graphisch dargestellt (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation der Stenosegraduierung der einzelnen ACI-Stenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden auf der ipsilateralen Seite

Um den großen Anteil der präokklusiven ipsilateralen ACI-Stenosen (51,7%) doch bei der statistischen Auswertung berücksichtigen zu können, wurde diesen Stenosen ein Stenosegrad von 95 % verliehen (siehe Seite 68). Bei der Berechnung der Korrelation der ipsilateralen ACI-Stenosen beträgt der Koeffizient nach Pearson 0,616 ( $p < 0,001$ ; Tabelle 22). Diese Korrelation wurde mittels des folgenden Streudiagramms graphisch dargestellt (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation der Stenosegraduierung der einzelnen ACI-Stenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden auf der ipsilateralen Seite mit Berücksichtigung der präokklusiven ACI-Stenosen in der MRA

Bei der Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten für die ACI-Stenosegruppen der ipsilateralen Seite fand sich kein signifikantes Ergebnis  $r=0,223$  ( $p=0,092$ ).

Die Berechnung des Kappa-Koeffizienten nach Cohen machte den Einsatz der bereits oben beschriebenen Internetressourcen erforderlich (siehe Kapitel 3.4.3.).

Der für die ACI-Stenosegruppen der ipsilateralen Seite berechnete Kappa-Koeffizient betrug 0,1675 und war nicht signifikant ( $p=0,3655$ ). Damit ist keine Evidenz für die über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung beider Methoden bei der Stenosegraduierung der ipsilateralen ACI gegeben (siehe auch Tabelle 18).

**Tabelle 18:** ACI-Stenosegruppen (Doppler) vs. ACI-Stenosegruppen (MRA) (ipsilaterale Seite)

			MRA-Stenosegruppen (MRA)				
			<50%	50-69%	70-99%	100%	Gesamt
ACI-Stenosegruppen (Doppler)	<50%	Anzahl	0	0	0	0	0
		% innerhalb von MRA-St	0%	0%	0%	0%	0%
	50-69%	Anzahl	0	3	4	0	7
		% innerhalb von MRA-St	0%	5,2%	6,9%	0%	12,1%
	70-99%	Anzahl	1	6	40	0	47
		% innerhalb von MRA-St	1,7%	10,3%	69,0%	0%	81,0%
	100%	Anzahl	0	0	4	0	4
		% innerhalb von MRA-St	0%	0%	6,9%	0%	6,9%
Gesamt		Anzahl	1	9	48	0	58
		% innerhalb von MRA-St	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.4.2. Korrelation der kontralateralen ACI-Stenosen in beiden Untersuchungsmethoden

Bei den ACI-Stenosengruppen der kontralateralen Seite fand sich folgende Verteilung:

**Tabelle 19:** ACI-Stenosegruppen der kontralateralen Seite (Doppler)

ACI-Stenosegruppen	n	%
<50%	33	55,0
50-69%	13	21,7
70-99%	6	10,0
100%	8	13,3
Gesamt	60	100,0

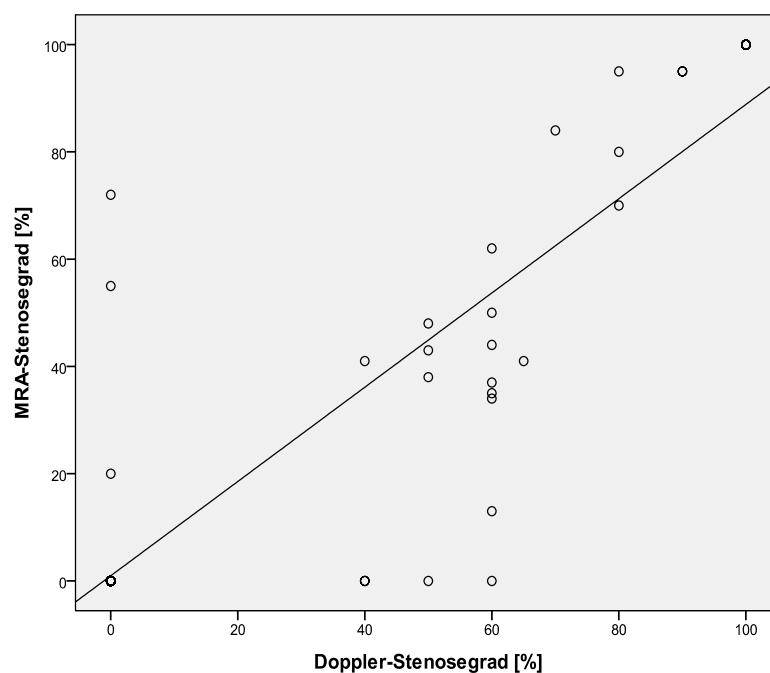
**Tabelle 20:** ACI-Stenosegruppen der kontralateralen Seite (MRA)

ACI-Stenosegruppen	n	%
<50%	42	70,0
50-69%	3	5,0
70-99%	7	11,7
100%	8	13,3
Gesamt	60	100,0

Anschließend erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die ACI-Stenosen der kontralateralen Seite.

Der Koeffizient nach Pearson beträgt hiernach 0,874. Dies zeigt eine hohe Korrelation in der Graduierung der ACI-Stenosen der kontralateralen Seite in beiden Untersuchungsmethoden (siehe Kapitel 3.4.1.) an (Bühl 2010). Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

Diese Korrelation lässt sich graphisch mittels des folgenden Streudiagramms darstellen (siehe Abbildung 13).

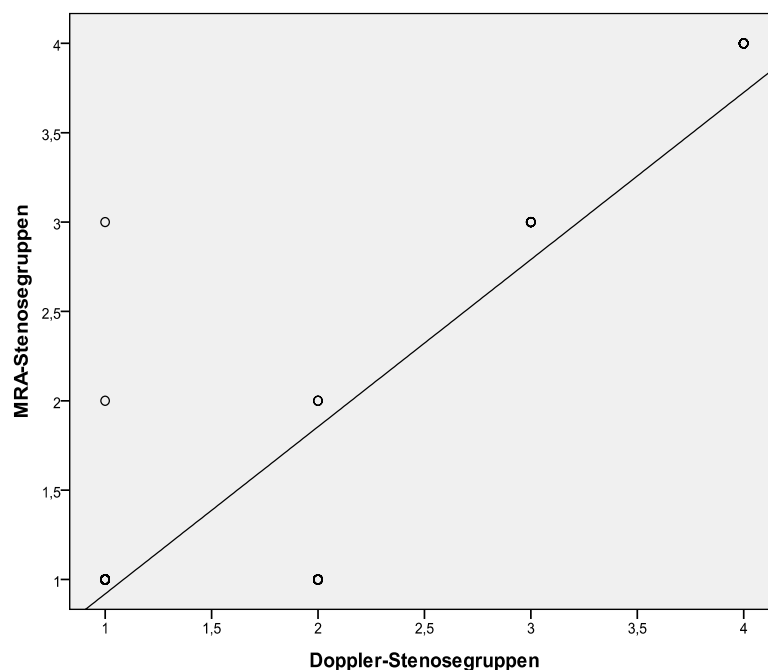


**Abbildung 13:** Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation der Stenosegraduierung der einzelnen ACI-Stenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden auf der kontralateralen Seite

Bei der Berechnung des Koeffizienten nach Pearson für die ACI-Stenosegruppen der kontralateralen Seite entsteht folgendes Ergebnis.

Der Koeffizient nach Pearson beträgt hiernach 0,897. Dies zeigt jedenfalls eine hohe Korrelation in der Einteilung der kontralateralen ACI-Stenosen in ACI-Stenosegruppen durch die beiden Untersuchungsmethoden (siehe Kapitel 3.4.1.) an (Bühl 2010). Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

Diese Korrelation lässt sich graphisch jedenfalls mittels eines Streudiagramms darstellen (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation der Stenosegraduierung der ACI-Stenosegruppen durch die beiden Untersuchungsmethoden auf der kontralateralen Seite

Anschließend wurde der Kappa-Koeffizient nach Cohen für das über den Zufall hinausgehende Übereinstimmungsmaß der Graduierung der ACI-Stenosen der kontralateralen Seite berechnet (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21:** ACI-Stenosegruppen (Doppler) vs. ACI-Stenosegruppen (MRA) (kontralaterale Seite)

			ACI-Stenosegruppen (MRA)				
			<50%	50-69%	70-99%	100%	Gesamt
ACI-Stenosegruppen (Doppler)	<50%	Anzahl	31	1	1	0	33
		% innerhalb von MRA_St	73,8%	33,3%	14,3%	0%	55,0%
	50-69%	Anzahl	11	2	0	0	13
		% innerhalb von MRA_St	26,2%	66,7%	0%	0%	21,7%
	70-99%	Anzahl	0	0	6	0	6
		% innerhalb von MRA_St	0%	0%	85,7%	0%	10,0%
	100%	Anzahl	0	0	0	8	8
		% innerhalb von MRA_St	0%	0%	0%	100,0%	13,3%
Gesamt		Anzahl	42	3	7	8	60
		% innerhalb von MRA_St	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Der Kappa-Koeffizient nach Cohen beträgt hiernach 0,623. Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p < 0,001$ ). Dies bedeutet ein gutes über den Zufall hinausgehendes Übereinstimmungsmaß der beiden Untersuchungsmethoden bei der Stenosegraduierung der kontralateralen ACI (Brennan & Silman 1992).

Zur Übersicht der Diskordanzraten sowie der Korrelationskoeffizienten beider Untersuchungsmethoden in der Graduierung der ACI-Stenosen siehe die Tabelle 22 und 23.

**Tabelle 22:** Übersicht über die Korrelation beider Untersuchungsmethoden in der Graduierung der ACI-Stenosen

		einzelne ACI-Stenosen	ACI- Stenosengruppen	Anteil der diskordanten Befunde
<b>ipsilaterale ACI</b>	ohne Berücksichtigung der präokklusiven ACI- Stenosen			
	r	0,436 ( $p=0,020$ )	0,223 ( $p=0,092$ )	
	κ	-	0,1675 ( $p=0,366$ )	
	mit Berücksichtigung der präokklusiven ACI- Stenosen			26,7%
	r	0,616 ( $p < 0,001$ )	0,223 ( $p=0,092$ )	
	κ	-	0,1675 ( $p=0,366$ )	
<b>kontralaterale ACI</b>				
	r	0,874 ( $p < 0,001$ )	0,897 ( $p < 0,001$ )	
	κ	-	0,623 ( $p < 0,001$ )	21,7%



**Tabelle 23:** Übersicht über die Korrelation beider Untersuchungsmethoden in einzelnen ACI-Stenosegruppen

		ACI-Stenosegruppen			
		<50%	50-69%	70-99%	100%
<b>ipsilaterale ACI</b>	r	-0.017 (p=0,898)	0,284 (p=0,028)	0,090 (p=0,492)	-
	κ	-0,017 (p=0,896)	0,281 (p=0,028)	0,111 (p=0,386)	-
<b>kontralaterale ACI</b>	r	0,578 (p<0,001)	0,251 (p=0,053)	0,917 p<0,001)	1 (p<0,001)
	κ	0,549 (p<0,001)	0,184 (p=0,052)	0,914 (p<0,001)	1 (p<0,001)

#### 4.5. Zusatzinformationen der beiden Untersuchungsmethoden

Die gewonnenen Zusatzinformationen der jeweiligen Untersuchungsmethoden wurden gemäß Erläuterungen im Kapitel 3.4.2. der statistischen Auswertung mittels des Chi-Quadrat-Testes nach McNemar unterzogen. Zur Definition einer Zusatzinformation siehe Kapitel 3.4.2.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst dargestellt.

In 8,3% der Untersuchungen wurden in der Doppler-/Duplexuntersuchungen zusätzliche Informationen gewonnen. Dagegen erbrachten 68,3% der MRA-Untersuchungen zusätzliche in der Ultraschalluntersuchung nicht erfasste Informationen.

**Tabelle 24:** Zusatzinformation Doppler vs. Zusatzinformation MRA

			Zusatzinformation (MRA)		Gesamt
			nein	ja	
<b>Zusatzinformation (Doppler)</b>	<b>nein</b>	Anzahl	17	38	55
		% innerhalb von Zusatzinformation (MRA)	89,5%	92,7%	91,7%
	<b>ja</b>	Anzahl	2	3	5
		% innerhalb von Zusatzinformation (MRA)	10,5%	7,3%	8,3%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	19	41	60
		% innerhalb von Zusatzinformation (MRA)	100,0%	100,0%	100,0%

Dieser Test ist signifikant (p<0,001).

Damit konnte nachgewiesen werden, dass der Gewinn der Zusatzinformationen durch die MRA-Untersuchung signifikant höher ist als der durch die Doppler-/Duplexuntersuchung.

#### 4.5.1. Verteilung der durch die beiden Untersuchungsmethoden gewonnenen Zusatzinformationen nach ihrer klinischen Relevanz

Der Anteil der Zusatzinformationen, die durch die Doppler-/Duplexuntersuchung gewonnen wurden, lag bei 8,3% (5 Patienten). Davon wurden gemäß der im Kapitel 3.4.2. beschriebenen Einteilung 20% (1 Patient) zu den relevanten, 40% (2 Patienten) zu den eventuell relevanten und 40% (2 Patienten) zu den nicht relevanten Informationen gezählt (siehe Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Zusatzinformationen (Doppler-/Duplexuntersuchung)

<b>Doppler</b>	<b>relevant</b>	<b>evtl. relevant</b>	<b>nicht relevant</b>
vorderer Kreislauf	-	1	4
vertebrobasilär	-	1	-
intrakraniell	1	-	-
Aa. subclaviae	-	2	-
Gesamt	1	4	4

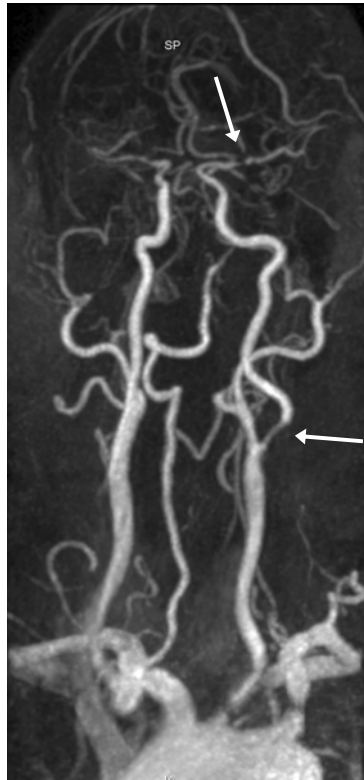
Der Anteil an Zusatzinformationen, der in dieser Arbeit durch die MRA gewonnen wurde, lag bei 68,3% (41 Patienten). Davon wurden 17,1% (7 von 41 Patienten) der durch die MRA gewonnenen Zusatzinformationen zu den nicht relevanten, 63,4% (26 von 41 Patienten) zu den eventuell relevanten und 19,5% (8 von 41 Patienten) zu den relevanten gezählt (siehe Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Zusatzinformationen (MRA)

<b>MRA</b>	<b>relevant</b>	<b>evtl. relevant</b>	<b>nicht relevant</b>
vorderer Kreislauf	-	5	9
vertebrobasilär	-	18	9
intrakraniell	8	17	-
Aa. subclaviae	-	4	-
Gesamt	8	44	18

Zu den nicht relevanten Zusatzinformationen zählten z.B. anatomische Normvarianten wie Truncus bicaroticus oder geringfügige nicht hämodynamisch wirksame Stenosen

der supraaortalen Arterien. Zu den eventuell relevanten Zusatzinformationen zählten Stenosen in anderen Gefäßterritorien in Bezug auf die ipsilaterale Seite (vertebrobasilärer Kreislauf sowie extra- und intrakranielle Stenosen der kontralateralen Seite). Als relevant wurden Zusatzinformationen eingestuft, die Stenosen oder Verschlüsse im nachgeschalteten Stromgebiet der ipsilateralen A. cerebri media beschrieben.



**Abbildung 15:** Proximale ACI-Stenose links sowie hochgradige ACM-Stenose im nachgeschalteten ipsilateralen Stromgebiet

#### 4.5.2. Topographische Verteilung der durch die beiden Untersuchungsmethoden gewonnenen Zusatzinformationen

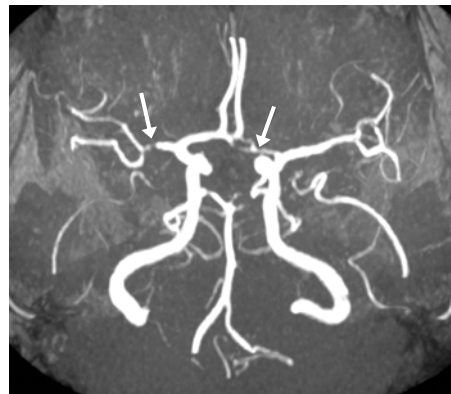
Durch die topographische Unterteilung der durch die Doppler-/Duplexuntersuchung erkannten Läsionen wurden insgesamt 9 Zusatzinformationen bei 5 Patienten festgestellt. Davon entfielen 55,6% auf die Zusatzinformationen im vorderen extrakraniellen Kreislauf, wobei in dieser Gruppe 11,1% zu den eventuell relevanten und 44,5% zu den nicht relevanten Informationen zählten. Eine Zusatzinformation (11,1%) bezog sich auf den vertebrobasilären Kreislauf. Sie wurde als eventuell

relevant eingestuft. Zwei Zusatzinformationen (22,2%) betrafen die A. subclavia. Sie wurden als eventuell relevant eingestuft. Eine Zusatzinformation (11,1%) wurde auf der ipsilateralen Seite im Bereich der A. cerebri media festgestellt und zu den relevanten Informationen gezählt (siehe Tabelle 25).

Durch die topographische Unterteilung der durch die MRA gewonnenen Zusatzinformationen in Läsionen/Varianten des vorderen extrakraniellen Kreislaufes, vertebrobasiläre Läsionen, intrakranielle Läsionen sowie Läsionen der A. subclavia wurden insgesamt 70 Zusatzinformationen bei 41 Patienten festgestellt. Davon entfielen 20% auf die Zusatzinformationen im vorderen extrakraniellen Kreislauf, wobei in dieser Gruppe nur 7,1% zu den eventuell relevanten und 12,9% zu den nicht relevanten Zusatzinformationen zählten. Die Zusatzinformationen im vertebrobasilären Kreislauf sowie intrakranielle Zusatzinformationen waren mit jeweils 38,6% und 35,7% etwa gleich stark repräsentiert. Dabei wurden im vertebrobasilären Kreislauf 12,9% zu den nicht relevanten und 25,7% zu den eventuell relevanten Zusatzinformationen gezählt, während bei den intrakraniellen Zusatzinformationen 24,3% als eventuell relevant und 11,4% als relevant eingestuft wurden. Die restlichen 5,7% der Zusatzinformationen bezogen sich auf die A. subclavia und wurden zu den eventuell relevanten Informationen gezählt (siehe Tabelle 26).



**Abbildung 16:** Multisegmentale A. basilaris-Stenose



**Abbildung 17:** Hypoplastisches A1-Segment rechts sowie proximale ACM-Stenose links

#### 4.6. Die Aufdeckung der Tandemstenosen durch die beiden Untersuchungsmethoden

Auch die Aufdeckung der Tandemstenosen im distalen Verlauf der ipsilateralen ACI wurde als besonders wichtige und oft therapierelevante Zusatzinformation angesehen und mittels des McNemar-Testes statistisch erfasst (siehe Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Tandemstenose (Doppler) vs. Tandemstenose (MRA)

			Tandemstenose (MRA)			
			nein	ja	Gesamt	
Tandemstenose (Doppler)	nein	Anzahl	53	6	59	
		% innerhalb von Tandemstenosen (MRA)	98,1%	100,0%	98,3%	
	ja	Anzahl	1	0	1	
		% innerhalb von Tandemstenosen (MRA)	1,9%	0%	1,7%	
	Gesamt		Anzahl	54	6	60
			% innerhalb von Tandemstenosen (MRA)	100,0%	100,0%	100,0%

Dieser Test ist nicht signifikant ( $p=0,125$ ).

Damit konnte keine Evidenz nachgewiesen werden, dass bei der Aufdeckung von Tandemstenosen eine Methode bessere Resultate liefert als die andere.

Auch die Berechnungen des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ( $r=-0,043$ ,  $p=0,742$ ) sowie des Kappa-Koeffizienten nach Cohen ( $\kappa=-0,029$ ,  $p=0,737$ ) lieferten negative Ergebnisse, sodass die Aufdeckung der Tandemstenosen der ipsilateralen ACI in dem begrenzten Patientenkollektiv von  $n=60$  Patienten nicht signifikant besser durch eine Kombinationsuntersuchung von Doppler/Duplex und MRA erfolgt als durch eine Untersuchung alleine.

#### 4.6.1. Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen: Alters- und Geschlechterverteilung, Verteilung der Diagnosen, Verteilung der Risikofaktoren

Das Durchschnittsalter der sieben Patienten mit Tandemstenosen lag bei  $72,9 \pm 11,0$  Jahre (Median 75 Jahre). Zwei von diesen Patienten (28,6%) waren weiblich.

Die Diagnosen und Risikofaktoren waren in der Patientengruppe mit Tandemstenosen folgendermaßen verteilt.

**Tabelle 28:** Verteilung der Diagnosen in der Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen

Diagnose	n	%
TIA	0	0
Infarkt	7	100
Gesamt	7	100

**Tabelle 29:** Verteilung der Risikofaktoren in der Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen. In Klammern sind die Angaben für die Patientengruppe ohne Tandemstenosen

Risikofaktor	n	%
Hypertonie	7	100 (94,3)
Diabetes mellitus	3	42,9 (39,6)
Hyperlipoproteinämie	2	28,6 (52,8)
Absolute Arrhythmie bei VHF	1	14,3 (9,4)
KHK, MCI, Klappenersatz, Herzinsuffizienz	3	42,9 (45,3)
Frühere zerebrale Ischämie / TIA	4	57,1 (26,4)
Alkohol	2	28,6 (9,4)
Adipositas	2	28,6 (41,5)

**Tabelle 30:** Verteilung des Risikofaktors Nikotinkonsum in der Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen. In Klammern sind die Angaben für die Patientengruppe ohne Tandemstenosen

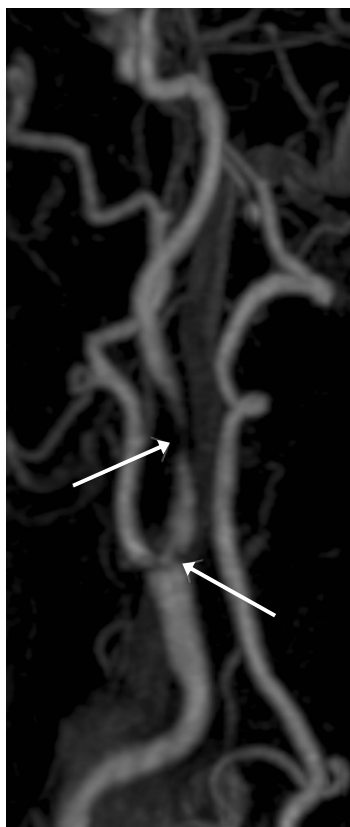
	n	%
Nichtraucher, wenn länger als 10 Jahre Nichtraucher	4	57,1 (67,9)
Raucher	2	28,6 (15,1)
Ex-Raucher, wenn innerhalb der letzten 10 Jahre aufgehört	1	14,3 (15,1)

#### 4.6.2. Lokalisation der ipsilateralen Tandemstenosen in beiden Untersuchungsmethoden

Die durch die Doppler-/Duplexuntersuchung aufgedeckte ipsilaterale Tandemstenose lag intrakraniell in der ACI-Bifurkation. Von den von der MRA aufgedeckten ipsilateralen Tandemstenosen lagen vier extrakraniell und zwei intrakraniell im Bereich des Siphons. Hierzu siehe die Tabelle 31.

**Tabelle 31:** Lokalisation der ipsilateralen Tandemstenosen in beiden Untersuchungsmethoden

	Doppler	MRA
extrakraniell	-	4
intrakraniell (ACI-Siphon)	-	2
intrakraniell (ACI-Bifurkation)	1	-
Gesamt	1	6



**Abbildung 18:** Abgangsnähe ACI-Stenose sowie Tandemstenose im weiteren extrakraniellen Verlauf des Gefäßes



**Abbildung 19:** Proximale ACI-Stenose sowie nachgeschaltete Tandemstenose im ACI-Siphon

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die zwei nicht bzw. wenig invasive Untersuchungsmethoden der Doppler-/Duplexsonographie sowie MRA direkt miteinander in Bezug auf die Zusatzinformationen, Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen der ACI sowie Korrelation in Graduierung der ACI-Stenosen sowohl für die ipsi- wie auch kontralaterale Seite verglichen.

Beim Gewinn an Zusatzinformationen war die MRA der Doppler-/Duplexsonographie überlegen, wobei die MRA ihre Stärke im Bereich des vertebrobasilären und des intrakraniellen Kreislaufes zeigte. Bei der Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen der ACI ergaben sich völlig diskordante Befunde. Die Korrelation der ACI-Stenosegraduierung der beiden Untersuchungsmethoden war auf der kontralateralen Seite deutlich besser als auf der symptomatischen ipsilateralen Seite, wobei vier präokklusive ACI-Stenosen von der Doppler-/Duplexsonographie im Sinne von falsch positiven Befunden zu den ACI-Verschläüssen gezählt wurden.

Bei der Ermittlung der mittleren PSV für die nach den NASCET-Kriterien gebildeten ACI-Stenosegruppen wurden anders als in der Literatur berichtet höhere PSV-Werte für die ipsi- als für die kontralaterale Seite ermittelt.

**Die beiden Untersuchungsmethoden wurden miteinander und nicht, wie sonst üblich, mit dem „Goldstandard“ DSA verglichen.**

Das Ziel dieser Arbeit war im Gegensatz zu zahlreichen Publikationen der letzten zwei Jahrzehnte, die Komplementarität beider Untersuchungsmethoden am Beispiel eines vorselektierten Patientenkollektivs mit symptomatischen ACI-Stenosen zu untersuchen. Dabei lag der Schwerpunkt auf Zusatzinformationen, die die jeweilige Untersuchungsmethode liefert, um damit die Kenntnis über den Gesamtzustand des zerebralen Gefäßsystems zu vertiefen, um ggf. die Operationsindikation und -planung zu optimieren.

Als eine besonders wichtige Zusatzinformation wurde das Erkennen von Tandemstenosen im distalen Verlauf der ipsilateralen ACI angesehen. Aufgrund der Bedeutung dieser Zusatzinformation für die Operationsplanung wurde dieser Aspekt gesondert untersucht.

Außerdem wurden die beiden Methoden bezüglich der Stenosegraduierung auf der ipsilateralen Seite sowie auch auf der kontralateralen asymptomatischen Seite



untersucht. Auch hier besteht bis auf wenige Ausnahmen nur eine dürftige Datenlage (Chappell et al. 2009; Henderson et al. 2000).

Im Unterschied zu zahlreichen Studien mit dieser Fragestellung wurden die beiden Methoden miteinander und nicht wie bis jetzt üblich mit dem „Goldstandard“ DSA verglichen. Die Notwendigkeit eines solchen Vergleiches der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden in Bezug auf die gehirnversorgenden Gefäße wurde bereits in der Vergangenheit gefordert (Wardlaw et al. 2006). So argumentieren Wardlaw et al., dass wiederholte klinische Vergleichsstudien der neuen nichtinvasiven Untersuchungsmethoden mit der invasiven DSA teuer und ethisch aufgrund der Komplikationsrate schwierig zu begründen sind (Wardlaw et al. 2006).

Eine weitere Besonderheit war, dass dieser Vergleich auch für die kontralaterale asymptomatische Seite beim symptomatischen Patienten durchgeführt wurde.

Das Erkennen bzw. das Verkennen der ACI-Verschlüsse durch die beiden Untersuchungsmethoden wurde jedenfalls gesondert untersucht.

Es wurde zudem die mittlere systolische Maximalgeschwindigkeit (PSV) für jede Stenosegruppe der ipsi- und kontralateralen Seite ermittelt.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, eine institutseigene Korrelationsstudie für die Doppler-/Duplexsonographie versus MRA zu erstellen, die beide zwar als präoperative Diagnostik in der Karotischirurgie in unserem Haus mittlerweile als Standard gelten, jedoch bis heute noch keine institutseigene Evaluation erfahren hatten.

### **Der Gewinn an Zusatzinformationen durch die MRA war signifikant höher als derjenige aus der Doppler-/Duplexsonographie.**

Der Anteil an Zusatzinformationen, der in dieser Arbeit durch die MRA gewonnen wurde, lag um 60% höher (68,3% vs. 8,3%) als derjenige der Doppler-/Duplexsonographie. Der Gewinn an Zusatzinformationen durch die MRA war damit signifikant höher als derjenige aus der Doppler-/Duplexsonographie ( $p < 0,001$ ).

Vom klinischen Interesse sind dabei die eventuell relevanten und die relevanten Zusatzinformationen. So sind z.B. die eventuell relevanten Läsionen mit einem erhöhten perioperativem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie für zerebrale Ischämien in anderen Gefäßterritorien verbunden (Blacker et al. 2003; Goldstein et al. 1994; Man et al. 2009). Für relevant wurden die Zusatzinformationen erachtet, die Stenosen oder Verschlüsse im nachgeschalteten Stromgebiet der ipsilateralen A.

cerebri media beschrieben und damit mit direktem erhöhten Risiko für eine ipsilaterale zerebrale Ischämie verbunden waren (McCrory et al. 1993).

Auffallend ist, dass etwa 75% aller durch die MRA gewonnenen Zusatzinformationen auf diejenigen im vertebrobasilären Kreislauf und im intrakraniellen Bereich entfielen. Dies korreliert gut mit Literaturangaben zur Überlegenheit der MRA gegenüber der Doppler-/Duplexsonographie in diesen Bereichen (Barboriak & Provenzale 1998; Khan et al. 2009; Latchaw et al. 2009).

Dagegen liegt die Mehrzahl der durch die Doppler-/Duplexsonographie gewonnenen Zusatzinformationen im Bereich des vorderen extrakraniellen Kreislaufes und der Aa. subclaviae (77,8% vs. 25,7% in der MRA), während die Zusatzinformationen im vertebrobasilären Kreislauf und intrakraniellen Bereich in fast gleichem Verhältnis (22,2% vs. 74,3% in der MRA) unterrepräsentiert sind. Dies bestätigt möglicherweise jedenfalls die bereits oben erwähnten Defizite der Doppler-/Duplexsonographie bei der Beurteilung des vertebrobasilären Kreislaufes und intrakranieller Gefäße (Barboriak & Provenzale 1998; Busse et al. 1997; de Bray et al. 1997; Kenton et al. 1997; Khan et al. 2009; Lovelock et al. 2003; Seidel et al. 1995; Simonetti et al. 1998).

Die Ursachen hierfür liegen möglicherweise in teilweise schlechtem oder auch fehlendem temporalen Knochenschallfenster, fehlender direkter Visualisierung der intrakraniellen Gefäße bei der transtemporalen Dopplersonographie sowie in der daraus folgenden fehlenden Möglichkeit eine entsprechende Winkelkorrektur durchzuführen. Die Schwierigkeiten bei der sonographischen Beurteilung des vertebrobasilären Kreislaufes beinhalten das teilweise mühsame Lokalisieren bzw. Verfolgen der Gefäße in ihrer Gesamtlänge in diesem Bereich, bedingt z.B. durch Adipositas, Hypoplasie des ohnehin schwächtigen (verglichen mit dem vorderen Kreislauf) Gefäßes oder störende Schallschatten (Faries et al. 2006; Gaitini & Soudack 2005; Widder & Görtler 2004). Auch in diesem Bereich ist eine adäquate Winkelkorrektur häufig nicht möglich.

### **Es fehlte jegliche Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden bezüglich der Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen.**

Bei der Aufdeckung der Tandemstenosen im distalen Verlauf der ipsilateralen ACI konnte aufgrund der geringen Anzahl der entdeckten Läsionen in der vorliegenden Arbeit keine Überlegenheit einer Untersuchungsmethode gegenüber der anderen statistisch belegt werden ( $p=0,125$ ). Es fehlte jedenfalls jegliche Korrelation der beiden

Untersuchungsmethoden bezüglich der Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen. Dennoch wurden mehr ipsilaterale Tandemstenosen mittels MRA als durch die Doppler-/Duplexsonographie (6 vs. 1) aufgedeckt.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit dem „Goldstandard“ der invasiven i.a. DSA konnte kein Befund einer ipsilateralen Tandemstenose von der Auswertung ausgeschlossen werden. Da jedoch beiden Untersuchungsmethoden bei der Untersuchung der intrakraniellen Gefäße in der Literatur Spezifitätswerte zwischen 90% und 95% bescheinigt werden (Latchaw et al. 2009; Sloan et al. 2004), muss in dieser Arbeit mit großer Wahrscheinlichkeit von realen Tandemstenosen ausgegangen werden.

Bei dem Vergleich der demographischen Daten der Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen mit der Patientengruppe ohne Tandemstenosen fällt folgendes auf.

Das Durchschnittsalter liegt nur unwesentlich über dem der Patienten ohne Tandemstenosen ( $72,86 \pm 11,02$  Jahre vs.  $71,23 \pm 9,05$  Jahre). Die Geschlechterverteilung ist zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben (71,4% männlicher Patienten in der Gruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen vs. 62,3% männlicher Patienten in der Gruppe ohne Tandemstenosen). In der Literatur konnten die Angaben zur Geschlechterverteilung nur für die größte Subgruppe der ipsilateralen Tandemstenosen – die Siphonstenosen gefunden werden (56,8% männlicher und 43,2% weiblicher Patienten) (Rouleau et al. 1999).

Zur Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren fanden sich in der Literatur nur wenige Angaben. In dieser Studie stellte sich bei der Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientengruppe mit Tandemstenosen gegenüber Patientengruppe ohne Tandemstenosen folgendes heraus.

Für folgende Risikofaktoren ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Tandemstenosen: arterielle Hypertonie (100% vs. 94,3%), Diabetes mellitus (42,9% vs. 39,6%), absolute Arrhythmie bei VHF (14,3% vs. 9,4%), weitere kardiale Risikofaktoren (42,9% vs. 45,3%). Bei folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren fielen teilweise deutliche Unterschiede bei der Verteilung in den beiden Patientengruppen auf: Hyperlipoproteinämie (28,6% vs. 52,8%), frühere zerebrale Ischämie in der Anamnese (57,1% vs. 26,4%), regelmäßiger Alkoholkonsum (28,6% vs. 9,4%), Adipositas (28,6% vs. 41,5%). Bei der Verteilung des kardiovaskulären Risikofaktors Nikotinkonsum stellte sich heraus, dass die Ex-Raucher (seit mehr als 10 Jahren abstinent) etwa gleich stark (14,3% vs. 15,1%) betroffen waren, während die Nichtraucher weniger stark (57,1% vs. 67,9%) und Aktivraucher überproportional stark

(28,6% vs. 15,1%) in der Patientengruppe mit Tandemstenosen vertreten waren. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den Ergebnissen von Man et al., die Nikotinkonsum sowie das zerebrale ischämische Ereignis in der Anamnese als Hauptrisikofaktoren für das Vorliegen von Tandemstenosen definiert haben (Man et al. 2009), wobei das Letztere eher als Folge oder Indikator, aber nicht als ein Auslöser anzusehen ist.

Es ist zwar bekannt, dass übermäßiger Alkoholkonsum ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor darstellt (Gill et al. 1991), die überproportionale Vertretung in der Patientengruppe mit Tandemstenosen (28,6% vs. 9,4%) ist allerdings an Nikotinkonsum gekoppelt (zwei von sieben Patienten waren Aktivraucher und haben gleichzeitig auch übermäßigen Alkoholkonsum zugegeben) und soll daher nicht überbewertet, sondern als eine Folge der Lebensführung angesehen werden.

Jedoch waren all die genannten Unterschiede aufgrund von niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe mit Tandemstenosen nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Es ist jedenfalls bekannt, dass Adipositas und Hyperlipoproteinämie bei zerebralen Ischämien längst nicht so stark ins Gewicht fallen wie bei KHK oder pAVK (Berlit 2006), jedoch ihr viel selteneres Vorkommen in der Patientengruppe mit Tandemstenosen (28,6% vs. 41,5% bzw. 28,6% vs. 52,8%) kann an dieser Stelle nicht erklärt werden. Es bedarf sicherlich größere Patientenzahlen, um diese Tendenz nachzuweisen oder zu widerlegen. In der Literatur fanden sich lediglich Angaben zur Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie bei den Patienten mit multiplen Stenosen der gehirnversorgenden Gefäße (62%) verglichen mit den Patienten mit einer einzigen Stenose der gehirnversorgenden Gefäße (56%) bei insgesamt 251 Patienten (Man et al. 2009).

Die durch die Doppler-/Duplexsonographie aufgedeckte ipsilaterale Tandemstenose lag intrakraniell in der ACI-Bifurkation. Von den von der MRA aufgedeckten ipsilateralen Tandemstenosen lagen vier extrakraniell und zwei intrakraniell im Bereich des Siphons. Der Anteil der ipsilateralen Tandemstenosen in unserem Patientenkollektiv betrug 11,7% bzw. ohne Berücksichtigung der ACI-Bifurkationsstenose 10%. Diese Daten korrelieren gut mit Angaben von Rouleau et al. von 13,5% und 8,8% (Rouleau et al. 1999) sowie Saouaf et al. (Saouaf et al. 1998) von 12,7%, beide allerdings ohne Seitenangabe. Link et al. sowie Johnston und Goldstein geben den Anteil der Patienten mit Tandemstenosen in ihren Patientenkollektiven mit 9% bzw. lediglich 7% an, allerdings auch hier ohne Seitenangabe (Johnston & Goldstein 2001; Link et al. 1996). Die Angaben von Man et al. für Tandemstenosen (ohne Seitenangabe) liegen mit 29,5% wesentlich höher, dies hat aber möglicherweise

regionale Ursachen (Patienten wurden in Hong Kong/China rekrutiert) sowie ist das Ergebnis möglicherweise durch einen wesentlich höheren Anteil an Aktivrauchern (43% vs. 16,7% in unserem Patientenkollektiv) teilweise erklärbar (Man et al. 2009).

Die auffallende Diskordanz bei Aufdeckung von Tandemstenosen zwischen beiden Untersuchungsmethoden in dieser Studie (Pearson-Koeffizient betrug -0.043 ( $p=0,742$ ), Kappa-Koeffizient nach Cohen betrug -0,029 ( $p=0,737$ )) könnte zum Teil durch deren Lokalisation erklärt werden, denn vier von sechs durch die MRA aufgedeckten Tandemstenosen lagen in einem Abstand von 0,7 bis 3 cm von der Hauptstenose im weiteren Verlauf der extrakraniellen ipsilateralen ACI. Möglicherweise waren diese vier Tandemstenosen aufgrund der poststenotischen Strömungsstörungen sowie bestehender Erhöhung der PSV-Werte in der Duplexsonographie entweder noch zu den Hauptstenosen gezählt oder als poststenotische Flussphänomene fehlinterpretiert worden. Ähnliche Gründe für die Diskordanz bei der Aufdeckung von Tandemstenosen allerdings zwischen der Doppler-/Duplexuntersuchung und der TOF-MRA und ohne zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite zu unterscheiden führen in ihrer Arbeit auch Saouaf et al. an (Saouaf et al. 1998). Auch Johnston und Goldstein beschrieben bei dieser Fragestellung eine absolute Diskordanz zwischen MRA und Doppler-/Duplexsonographie ohne allerdings auf die möglichen Gründe hierfür einzugehen (Johnston & Goldstein 2001).

Das erhöhte perioperative Risiko bei Tandemstenosen der ipsilateralen ACI wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während manche Autoren ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in dieser Patientengruppe vermuten (Li et al. 2010; Man et al. 2009), verneinen die anderen ein erhöhtes perioperatives Risiko bei ipsilateralen Tandemstenosen (Faries et al. 2006; Lord et al. 1987; Schuler et al. 1982). Jedenfalls könnte sich die Kenntnis über die genaue Lokalisation der ipsilateralen Tandemstenose in manchen Fällen auf die Operationsplanung auswirken.

Vier Patienten in der Doppler-/Duplexuntersuchung wiesen im extrakraniellen Verlauf der ipsilateralen ACI falsch positive Befunde für Verschlüsse auf. Dies liegt mit einer Spezifität von 93,3% innerhalb der beschriebenen Spezifitätsspanne von 84% (Chappell et al. 2009; Wardlaw et al. 2006) bis 100% (Nederkoorn et al. 2003), wobei sich Angaben in dieser Arbeit nur auf die ipsilaterale Seite beziehen. Die Beurteilung der Sensitivität der Doppler-/Duplexuntersuchung sowie der Sensitivität und Spezifität der CE-MRA war beim vorselektionierten Patientenkollektiv bestehend aus nur operierten Patienten sowie Fehlen einer Referenzuntersuchungsmethode (wie z.B. DSA) weder sinnvoll noch möglich.

**Höhere Korrelation bei der Graduierung der ACI-Stenosen auf der kontralateralen Seite verglichen mit der ipsilateralen Seite.**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Korrelation beider nicht invasiven Untersuchungsmethoden in der Stenosegraduierung sowohl für die ipsilaterale als auch für die kontralaterale ACI getrennt untersucht. Die DSA stand als Referenzmethode im Gegensatz zu zahlreichen Studien in der Vergangenheit (Borisch et al. 2003; Modaresi et al. 1999; Nederkoorn et al. 2002; Nederkoorn et al. 2003; Nonent et al. 2010) nicht zur Verfügung. Die DSA ist zwar bei der Beurteilung der gehirnversorgenden Gefäße als „Goldstandard“ allgemein anerkannt und etabliert, ihr bedingungsloser Einsatz als die Referenzmethode bei der Beurteilung der nicht oder wenig invasiven Untersuchungsmethoden wird von einigen Autoren auch kritisch gesehen (Heiserman 2005; Wardlaw et al. 2006). In den meisten Studien in der Vergangenheit wurden die Ergebnisse der Beurteilung der ACI durch die beiden Untersuchungsmethoden oft für beide Seiten gemeinsam präsentiert ohne zwischen der ipsi- und der kontralateralen ACI zu unterscheiden (Modaresi et al. 1999; Muhs et al. 2005; Nederkoorn et al. 2003).

Während der Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,436 ( $p=0,020$ ) nur eine geringe Korrelation beider Untersuchungsmethoden bei der Beurteilung der Karotisstenosen der ipsilateralen Seite bescheinigte, zeigte der sensitivere Kappa-Koeffizient nach Cohen mit 0,1675 nur eine ungenügende Korrelation. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $p=0,366$ ). Eine über den Zufall hinausgehende Korrelation beider Untersuchungsmethoden bei der Stenosegraduierung der ACI-Stenosen der ipsilateralen Seite konnte in dieser Arbeit damit nicht bewiesen werden. Modaresi et al. berechneten einen Pearson-Koeffizienten für die beiden Methoden von 0,86. Allerdings wurden ACI der beiden Seiten untersucht und keine Angaben zu den Einschlusskriterien beim Zusammensetzen des Patientenkollektivs benannt (Modaresi et al. 1999). Von manchen Autoren wird praktiziert, den in der MRA aufgrund der mangelhaften Auflösung als präokklusiv beschriebenen ACI-Stenosen den Stenosegrad von 95% oder 99% zu vergeben (Back et al. 2000; Korteweg et al. 2008; Runck et al. 2008). Wenn man diese Praxis in der vorliegenden Studie befolgt und die ipsilateralen präokklusiven ACI-Stenosen bei immerhin 31 Patienten (51,7%) als 95%ige Stenosen deklariert, erhält man einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,616 ( $p<0,001$ ) (s. Tabelle 22) als Übereinstimmungsmaß beider

Untersuchungsmethoden. Dies würde eine mittlere Korrelation in der Stenosegraduierung der ipsilateralen ACI beider Untersuchungsmethoden und damit eine statistische Verbesserung des Ergebnisses um eine Stufe bedeuten. Dadurch wird der statistischen Aussage über die Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden in der ACI-Stenosegraduierung durch eine größere Fallzahl mehr Gewicht verliehen. Allerdings birgt diese Praxis auch ihre Fehlerquellen. Viel wichtiger für die klinische Entscheidung ist die Einteilung der symptomatisch gewordenen ACI-Stenose in eine Kategorie mit der dazu optimalsten zur Verfügung stehenden Therapie.

Bemerkenswert ist, dass die Konkordanz der Untersuchungsergebnisse auf der kontralateralen Seite viel besser ausfiel. So betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson hier 0,874 ( $p < 0,001$ ), für die ACI-Stenosegruppen sogar 0,897 ( $p < 0,001$ ). Dies bedeutet eine hohe Korrelation. Der Kappa-Koeffizient nach Cohen betrug hier 0,623 ( $p < 0,001$ ). Dies bedeutet eine gute über den Zufall hinausgehende Korrelation beider Untersuchungsmethoden bei der Stenosegraduierung der ACI-Stenosen der kontralateralen Seite.

Die Diskordanz bei der Stenosegraduierung zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite ist keine Besonderheit unseres Hauses, sondern sie scheint ein allgemeingültiges Phänomen, auf das jedoch in zahlreichen Publikationen in der Vergangenheit kaum Rücksicht genommen wird, zu bestätigen. Vielmehr wurden Aa. carotis internae in ihrer Gesamtheit oft in asymptomatischen Patientenkollektiven beurteilt, womit auch zum Teil die relativ hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte beider Untersuchungsmethoden erklärt werden können. So beschreiben lediglich Chappell et al. in ihrer Metaanalyse diese Problematik eingehend (Chappell et al. 2009). Als pathophysiologischer Erklärungsversuch werden die hämodynamischen Phänomene in den pathologisch stärker veränderten und symptomatisch gewordenen ipsilateralen Gefäßen sowie ihre konsekutiv schwierigere bildgebende Darstellung angeführt (Chappell et al. 2009; Wardlaw et al. 2001). Für die späteren Studien empfehlen manche Autoren separate statistische Analysen sowohl für die ipsi- wie auch für die kontralaterale Seite durchzuführen anstatt die höheren Untersuchungszahlen sowie Sensitivitäts- und Spezifitätswerte durch die Analyse der Gesamtheit der Carotiden in einem Patientenkollektiv zu erwirken (Chappell et al. 2009; Kallmes et al. 1996; Layton et al. 2007; Nederkoorn et al. 2002).

Werden die einzelnen Stenosegruppen der ipsilateralen Seite mithilfe der Kappa-Statistik nach Cohen miteinander verglichen, so fällt auf, dass die größte Übereinstimmung der Ergebnisse die Stenosegruppe der 50 bis 69%igen Stenosen

aufweist:  $\kappa=0,281$  ( $p=0,028$ ). Bemerkenswerterweise werden ausgerechnet dieser Gruppe der ipsilateralen ACI-Stenosen in der Literatur die schlechtesten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte sowie häufige Überschätzung des Stenosegrades bescheinigt (Chappell et al. 2009; Debrey et al. 2008; Nonent et al. 2010; Wardlaw et al. 2006).

Bei dem Vergleich der einzelnen Stenosegruppen der kontralateralen Seite wird für die Stenosegruppe der 70 bis 99%igen Stenosen konform mit den zahlreichen Publikationen (Borisch et al 2003; Friese et al 2001; Modaresi et al 1999) eine sehr gute Übereinstimmung erreicht:  $\kappa=0,914$  ( $p<0,001$ ), die nur von der Gruppe der Verschlüsse mit  $\kappa=1$  ( $p<0,001$ ) übertroffen wird. Die Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden ist für die Stenosegruppe der 50 bis 69%ige Stenosen auf der kontralateralen Seite am schlechtesten:  $\kappa=0,184$  ( $p=0,052$ ). Auch dies korreliert mit den o.g. Literaturangaben für diese Stenosegruppe.

Grundsätzlich lässt sich die Diskordanz der beiden Untersuchungsmethoden bezüglich der Stenosegraduierung der extrakraniellen ACI teilweise auch durch deren verschiedene Messmethoden erklären. Während die ACI-Stenosen in der CE-MRA nach der NASCET-Methode in Relation zum distalen Gefäßdurchmesser gemessen werden, wird in der Doppler-/Duplexuntersuchung der lokale Stenosierungsgrad (und damit in Anlehnung an die ECST-Methode), orientierend an der hämodynamisch bedingten Flussbeschleunigung im punctum maximum der Stenose ermittelt (Widder et al. 1986). Die größte Diskordanz zwischen den beiden Messmethoden besteht dabei im Bereich der 50 bis 69%iger Stenosen (siehe Abbildung 9).

Ein zusätzlicher Grund für die schlechtere Korrelation bei der Beurteilung der ipsilateralen Stenosen der beiden Untersuchungsmethoden in der vorliegenden Arbeit könnte auch das schmalere Stenosespektrum (38-100%) auf der ipsilateralen Seite verglichen mit der kontralateralen Seite (0-100%).

Insgesamt lassen sich die relativ hohe Konkordanz sowie hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der Doppler-/Duplexuntersuchung sowie der MRA in den zahlreichen Publikationen in der Vergangenheit (Borisch et al. 2003; Mittl et al. 1994; Modaresi et al. 1999; Nederkoorn et al. 2002; Nonent et al. 2010; Phan et al. 2001; Saouaf et al. 1998) u.a. durch Studiendesign, Zusammensetzung der Patientenkollektive (Vorhandensein von gesunden Arterien in nicht vorselektionierten Patientenkollektiven) (Kallmes et al. 1996; Wardlaw et al. 2006) sowie durch die fehlende Unterscheidung der ipsi- und kontralateralen Seite (Chappell et al. 2009) in diesen Studien erklären.



**Bei der Ermittlung der mittleren PSV in der Doppler-/Duplexsonographie sollte zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite unterschieden werden.**

Bei der Ermittlung der mittleren systolischen Maximalgeschwindigkeit für die jeweilige Stenosegruppe wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen der ipsi- und kontralateralen Seite unterschieden. Dieses Vorgehen wird von manchen Autoren empfohlen, um zum einen den pathophysiologischen Flussphänomenen der symptomatischen ipsilateralen ACI, zum anderen auch den kompensatorisch veränderten Flussverhältnissen der asymptomatischen kontralateralen ACI Rechnung zu tragen (AbuRahma et al. 1995; Chappell et al. 2009; Heijenbrok-Kal et al. 2005; Henderson et al. 2000).

Wie bereits erwähnt, existiert in der Literatur eine verwirrende Anzahl an Grenzwerten für PSV, EDV sowie verschiedenen Ratios, mit deren Hilfe chirurgisch relevante ACI-Stenosen doppler-/duplexsonographisch erfasst werden sollen. So berichten Sumner, Faught et al. sowie Hood et al. in ihren Studien über PSV-Grenzwert von >130 cm/s verbunden mit einem EDV-Grenzwert >100 cm/s für ACI-Stenosen mit 70% und mehr Diameterreduktion (Faught et al. 1994; Hood et al. 1996; Sumner 1990). Koga et al. schlagen PSV-Grenzwert von 200 cm/s und Carpenter et al. von 210 cm/s für die ACI-Stenosen mit >70% Diameterreduktion vor (Carpenter et al. 1996; Koga et al. 2001). Huston et al., Grant et al., Honish et al., Jahromi et al. sowie Korteweg et al. führen PSV von 230 cm/s als Grenzwert für die ACI-Stenosen mit >70% Diameterreduktion an (Grant et al. 2003; Honish et al. 2005; Huston et al. 1998; Jahromi et al. 2005; Korteweg et al. 2008). Weitere PSV-Grenzwerte für die gleiche Stenosegruppe entstammen den Studien von Nederkoorn et al. (270 cm/s), Heijenbrok-Kal et al. (280 cm/s) sowie Jackson et al. (280 cm/s für ACI-Stenosen mit >60% Diameterreduktion) (Heijenbrok-Kal et al. 2005; Jackson et al. 1998; Nederkoorn et al. 2002). Moneta et al. schlagen sogar einen PSV-Grenzwert von 325 cm/s für die ACI-Stenosen mit >70% Diameterreduktion vor (Moneta et al. 1993).

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer Validierung jedes Dopplerlabors, um standortspezifische Grenzwerte zu erarbeiten (Alexandrov et al. 1997; Jahromi et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit wurden keine PSV-Grenzwerte, sondern aufgrund der fehlenden Referenzuntersuchung, Mittelwerte für die PSV mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen für die jeweilige Stenosegruppe ermittelt. Dabei betrug die mittlere PSV in der wichtigsten Stenosegruppe mit 70-99% Diameterreduktion der ipsilateralen ACI  $379,6 \pm 127,4$  cm/s (95 % CI, 342,2 cm/s – 417,0 cm/s). Dies liegt deutlich über den gängigen PSV-Grenzwerten (siehe oben) für die ACI-Stenosen mit >70%

Diameterreduktion, kann aber durch die Mehrzahl der ACI-Stenosen mit deutlich über 80% Diameterreduktion in dieser Gruppe erklärt werden. In der Literatur werden höhere PSV-Grenzwerte bei den kontralateralen ACI-Stenosen verglichen mit der ipsilateralen Seite für die über 70% Diameterreduktion beschrieben. Diese Tatsache wird meist mit der kompensatorischen Flussbeschleunigung in den kontralateralen Gefäßen beim Vorliegen von hochgradigen ipsilateralen ACI-Stenosen erklärt (Heijenbrok-Kal et al. 2005; Henderson et al. 2000). Die in dieser Arbeit vorliegende PSV-Differenz bei ACI-Stenosen zugunsten der ipsilateralen Seite ( $358,8 \pm 108,6$  cm/s vs.  $379,6 \pm 127,4$  cm/s) kann durch die Vorselektion des Patientenkollektivs, in dem sich nur symptomatisch gewordene Patienten mit hochgradig pathologisch veränderten ipsilateralen ACI-Gefäßen befanden, erklärt werden.

### **Mögliche Fehlerquellen.**

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen mehrere mögliche Fehlerquellen berücksichtigt werden.

So sind die Daten zwar prospektiv erhoben, jedoch retrospektiv ausgewertet worden. Das Patientenkollektiv war präselektioniert und bestand nur aus Patienten, die sich einer operativen Desobliteration der symptomatisch gewordenen ACI-Stenose unterzogen haben. Dadurch wurden z.B. echte Verschlüsse der ipsilateralen ACI per definitionem ausgeschlossen. Auch wies das Patientenkollektiv dadurch einen viel höheren Anteil der ipsilateralen moderaten bis hochgradigen ACI-Stenosen (in dieser Arbeit 100%) auf, der so in einem Durchschnitt der asymptomatischen Bevölkerung oder auch in einem Patientenkollektiv mit zerebraler Ischämie als einzigem Einschlusskriterium nie vorkommen würde. Ein hoher Anteil an pathologisch veränderten Gefäßen in einem Patientenkollektiv erhöht das Risiko einer Mißklassifikation der Ausprägung dieser Pathologie (Chappell et al. 2009).

Die untersucherabhängige Doppler-/Duplexuntersuchung wurde von insgesamt zehn Ärzten mit der entsprechenden Gefahr von Untersuchungs- und Interpretationsfehlern durchgeführt. Der Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden erfolgte nicht verblindet und nur von einem Beurteiler.

Bei der Herleitung der Korrelation der Stenosegraduierung durch die beiden Untersuchungsmethoden mussten zunächst 31 Fälle aufgrund der präokklusiven Stenosen in der MRA, die mit herkömmlichen technischen Mitteln nicht exakt bestimmt werden konnten, aus der Berechnung herausgenommen werden. Dies kann sicherlich

als methodische Schwäche bezeichnet werden. Um diese diagnostische Diskordanz zu minimieren und eine aufgrund einer höheren Fallzahl gewichtigere Aussage bezüglich der Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden in der Stenosegraduierung zu erzielen, wurde den präokklusiven ACI-Stenosen empirisch Stenosegrad von 95 % vergeben (Back et al. 2000; Korteweg et al. 2008; Runck et al. 2008). Auch dies ist eine methodische Schwäche.

Die Beurteilung der ACI-Stenosen in der MRA erfolgte anhand der so genannten MIP-Bilder, die eine zweidimensionale Darstellung des Gefäßes aus dreidimensionalen Datensätzen und damit auch eine bessere Darstellung der Stenose ermöglichen. Bei dieser Art der Bilddarstellung kann es jedoch zu Überschätzung des Stenosegrades aufgrund von einer niedrigeren Signalintensität der kontrastmittelunterstützten Aufnahmen im Bereich der hochgradigen Stenosen kommen (Anderson et al. 1990). Auch dies kann als methodische Schwäche aufgefasst werden.

Eine allgemein anerkannte Referenzmethode wie der „Goldstandard“ der DSA fehlte. Dieser Punkt bezieht sich aber zum einen nur auf die Graduierung der ACI-Stenosen, zum anderen wird aber auch der bedingungslose Einsatz der invasiven i.a. Angiographie von manchen Autoren kritisch beurteilt (Heiserman 2005; Wardlaw et al. 2006).

Trotz der oben aufgeführten möglichen Fehlerquellen lassen sich einige Schlussfolgerungen herleiten.

### **Im Idealfall sollte Doppler-/Duplexsonographie mit einer MRA kombiniert werden.**

So hat sich eine deutliche Überlegenheit der MRA gegenüber der Doppler-/Duplexsonographie beim Gewinn der Zusatzinformationen insbesondere im Bereich des vertebrobasilären und intrakraniellen Kreislaufes gezeigt. Eine wichtige Zusatzinformation, die leider zu wenig Beachtung in den vorliegenden Befunden findet, sind die Gefäßplaques und Beschreibung ihrer Morphologie. Denn diese sind für die Pathogenese und dementsprechend für die Prophylaxe von zukünftigen zerebralen Ischämien wichtig (Touze et al. 2007; Wasserman et al. 2005).

Bei der Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen konnte keine Überlegenheit einer Untersuchungsmethode aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz des Ergebnisses am ehesten bei zu niedriger Fallzahl bewiesen werden. Die MRA hat jedoch sechsmal soviel Tandemstenosen aufgedeckt wie die Doppler-/Duplexuntersuchung, so dass im Falle eines größeren Patientenkollektivs sowie in

Anbetracht der Defizite der Doppler-/Duplexuntersuchung bei der Evaluation der intrakraniellen Gefäße die Überlegenheit der MRA bei dieser Fragestellung zumindest vermutet werden darf.

Bei der Stenosegraduierung der extrakraniellen ACI liegen die reinen Diskordanzraten mit 26,7% für die ipsilaterale und 21,7% für die kontralaterale Seite im Bereich der in der Literatur beschriebenen Diskordanzraten von 20% bis 34% (Back et al. 2000; Jackson et al. 1998; Johnston & Goldstein 2001; Korteweg et al. 2008). Viel sensitivere Korrelationsmethoden nach Pearson und insbesondere nach Cohen zeigen jedoch die oben beschriebene viel schlechtere Konkordanz der beiden Untersuchungsmethoden auf der ipsilateralen symptomatischen Seite an, was Anlass zur kritischen Überprüfung und ggf. hausinternen Validierung der beiden Methoden geben soll. Letztendlich kann so eine Validierung nur mit Zuhilfenahme eines „Goldstandards“ der DSA sowie Verblindung der Untersucher in allen drei Armen (Doppler-/Duplexsonographie, MRA und DSA) einer solchen Studie am optimalsten bewerkstelligt werden.

Dieses Vorhaben ist aufwendig und muss auch in Anbetracht der möglichen Risiken einer invasiven Angiographie (Bendszus et al. 1999; Heiserman et al. 1994) kritisch hinterfragt werden (Heiserman 2005; Wardlaw et al. 2006). Die nahezu untersuchungsunabhängige und aufgrund eines standardisierten Untersuchungsprotokolls auch geräteunabhängige MRA bietet wenig Tätigkeitsfeld für die Optimierung der sicheren Detektion der ACI-Stenosen und deren Graduierung.

Die Doppler-/Duplexuntersuchung kann dagegen in einer relativ kurzen Zeit optimiert werden. So sollte zur Beurteilung des Stenosegrades nicht nur die PSV, sondern auch wie von vielen Autoren gefordert auch die EDV herangezogen werden (Carpenter et al. 1996; Grant et al. 2003; Hood et al. 1996; Suwanwela et al. 1996). Damit kann insbesondere im Bereich der höhergradigen Stenosen mehr Sicherheit bei der Diagnosestellung vermittelt werden. Der Einsatz von verschiedenen Ratios wird teilweise kritisch gesehen (Widder & Görtler 2004), sollte jedoch ggf. in die Validierung des Dopplerlabors mit einbezogen werden. Der Wechsel der Untersucher im Dopplerlabor und damit auch das Vorkommen der untersucherabhängigen Fehler lässt sich nicht vermeiden und stellt auch einen wichtigen Bestandteil der Facharztausbildung dar. Die Kontinuität der Ausbildung sowie die Supervision der angehenden Sonographen ist kontinuierlich im klinischen Alltag sicherzustellen.

Die diskordanten Untersuchungsergebnisse sollen Anlass zur Diskussion sowie nach dem Abwägen der Risiken und Nutzen für den Patienten und Relevanz für die Therapieentscheidung auch zu weiterführenden evtl. invasiveren

Untersuchungsmethoden geben (Borisch et al. 2003; Johnston & Goldstein 2001; Mittl et al. 1994; Modaresi et al. 1999; Patel et al. 2002).

Auf die vorherigen Studienergebnisse stützend sollte im Idealfall die Doppler-/Duplexsonographie mit einer MRA kombiniert werden, um eine optimale Einschätzung der OP-Indikation und des OP-Risikos vornehmen zu können.

Als eine Screeningmethode und eine Nachsorgeuntersuchungsmethode im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen ist die Doppler-/Duplexsonographie aufgrund der schnellen Verfügbarkeit, relativ geringen Aufwandes, nur geringer Belastung für den Patienten, des vernachlässigbaren Nebenwirkungsprofils gegenüber der CE-MRA (Broome et al. 2007; Collidge et al. 2007) sowie der optimalen Kosteneffizienz (Buskens et al. 2004) am besten für die Untersuchung der Patienten mit Gefäßpathologien im Allgemeinen und mit zerebraler Ischämie im Einzelnen geeignet.

### 6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die in der Diagnostik der zerebralen Ischämie routinemäßig eingesetzten nichtinvasiven bzw. wenig invasiven Untersuchungsmethoden der Doppler-/Duplexsonographie und der MR-Angiographie auf komplementäre Zusatzinformationen miteinander zu vergleichen. Als Zusatzinformationen wurden Läsionen der gehirnversorgenden Arterien mit Ausnahme der ipsilateralen symptomatischen ACI definiert.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, das Aufdecken der Tandemstenosen der ipsilateralen ACI durch die beiden Methoden zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

Das dritte Ziel dieser Arbeit war, die Konkordanz der beiden Untersuchungsmethoden bei der Graduierung der ACI-Stenosen zu untersuchen. Dabei wurden bewusst zwei nicht bzw. wenig invasive Untersuchungsmethoden miteinander verglichen ohne die immer noch als „Goldstandard“ geltende DSA als Referenzmethode hinzuziehen. Das Leitmotiv eines solchen Vergleiches war, den teilweise bis jetzt üblichen breiten Einsatz der DSA bei ähnlichen Fragestellungen aufgrund des damit behafteten Nebenwirkungsprofils sowie des nicht zu unterschätzenden Kostenfaktors zu vermeiden. Bei diesem Vergleich wurde der Schwerpunkt auf die getrennte Analyse für die ipsilaterale und kontralaterale ACI gelegt.

Im Rahmen der drei o.g. Fragestellungen wurde die demographische Struktur des Patientenkollektivs und die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht sowie Mittelwerte für PSV für ACI-Stenosegruppen nach NASCET-Kriterien sowohl für die ipsilaterale als auch für die kontralaterale Seite errechnet.

In diese Studie wurden 84 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2008 in die Neurologische Klinik unseres Hauses mit Symptomen eines Hirninfarktes, einer TIA sowie eines epileptischen Anfalls auf dem Boden der zerebralen Minderperfusion aufgenommen und aufgrund der hochgradigen symptomatischen ACI-Stenose der operativen Desobliteration des Gefäßes in der Gefäßchirurgischen Klinik in domo unterzogen wurden. Davon waren 60 Patienten, die im Rahmen der üblichen diagnostischen Abklärung beiden o.g. Untersuchungsmethoden zugeführt wurden.

Es stellte sich heraus, dass in Bezug auf den Gewinn von Zusatzinformationen die MR-Angiographie der Doppler-/Duplexsonographie signifikant überlegen ist (68,3% vs. 8,3%,  $p < 0,001$ ). Dabei stammten die meisten durch die MRA gewonnenen

Zusatzinformationen aus den vertebrobasilären (38,6%) und intrakraniellen (35,7%) Abschnitten, in denen die Doppler-/Duplexsonographie auch laut zahlreichen Literaturangaben gewisse Defizite aufweist. Die Doppler-/Duplexsonographie deckte dagegen die meisten Zusatzinformationen im vorderen extrakraniellen Kreislauf (55,6% vs. 20% durch die MRA) auf.

Bei der Aufdeckung der ipsilateralen Tandemstenosen zeigte sich konform mit wenigen Literaturquellen zu dieser Fragestellung eine absolute Diskordanz der Befunde ( $\kappa=0,029$ ,  $p=0,737$ ). Keine der beiden Untersuchungsmethoden war hier signifikant besser als die andere. Die MRA deckte aber sechsmal soviel ipsilaterale Tandemstenosen als die Doppler-/Duplexsonographie auf. In der Analyse der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientengruppe mit ipsilateralen Tandemstenosen fällt das überproportionale Auftreten der zerebralen Ischämie in der Anamnese (51,7% vs. 26,4% in der Patientengruppe ohne Tandemstenosen) sowie der regelmäßige Nikotin/Alkoholkonsum (jeweils 28,6% vs. 15,1% bzw. 9,4% in der Patientengruppe ohne Tandemstenosen) auf. Hier bedarf es aber sicherlich größere Patientenzahlen, um diesen Trend zu bestätigen, wenn auch diese Daten plausibel erscheinen.

Bei der Untersuchung der Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden in der Graduierung der ACI-Stenosen wurden absolute Diskordanzraten errechnet (26,7% für die ipsilaterale und 21,7% für die kontralaterale Seite), die im in der Literatur angegebenen Bereich liegen. Beide Untersuchungsmethoden ergaben konkordante Befunde, wobei bemerkenswert erscheint, dass die Konkordanz auf der asymptomatischen Seite deutlich besser ausgeprägt war ( $r=0,874$ ) als auf der symptomatischen Seite ( $r=0,616$ ). Dieses Phänomen ist laut den vorliegenden Literaturquellen kaum bekannt und wird mit veränderten hämodynamischen Flussverhältnissen sowie erschwerter diagnostischer Darstellung der pathologisch hochgradig veränderten Gefäße auf der symptomatisch gewordenen Seite erklärt.

Dieses Ergebnis legt nahe, die präoperative diagnostische Sicherheit durch die Kombination beider Untersuchungsmethoden zu erhöhen.

Die meist besseren Korrelationsergebnisse in den zahlreichen Vergleichsstudien in der Literatur lassen sich wahrscheinlich zum einen gewissen Teil durch die fehlende Unterscheidung zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite sowie der Zusammensetzung der Patientenkollektive mit vielen asymptomatischen gesunden Arterien erklären.

Vier präokklusive ACI-Stenosen wurden durch die Doppler-/Duplexsonographie als Gefäßverschlüsse verkannt.

Die errechneten Mittelwerte für die PSV lagen in den jeweiligen Stenosegruppen höher als die gängigen PSV-Grenzwerte in der Literatur. Auch waren diese Werte etwas höher als diejenigen auf der kontralateralen Seite. Beides kann möglicherweise durch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, in dem sich nur symptomatisch gewordene Patienten mit einer hochgradig pathologisch veränderten ipsilateralen ACI, erklärt werden.

Als Schlussfolgerung kann folgendes festgehalten werden:

Die MRA bringt einen signifikant höheren Gewinn an Zusatzinformationen als die Doppler-/Duplexsonographie hervor. Bei der Graduierung der ACI-Stenosen soll stets der Unterschied zwischen der ipsi- und der kontralateralen Seite bedacht werden. Die Ergebnisse der nicht und wenig invasiven Untersuchungsmethoden sollen trotz vieler Vorteile stets kritisch beurteilt werden, im Falle von diskordanten Befunden mit der Konsequenz für die Therapieentscheidung soll eine standardisierte Referenzmethode hinzugezogen werden. Eine hausinterne Validierung beider Untersuchungsmethoden gegen eine Referenzmethode und ggf. mit Einbezug der Operationspräparate ist notwendig.

Für das Dopplerlabor im Haus ist der Einbezug von weiteren Parametern für die korrekte Diagnosestellung wie EDV, ggf. PSV-Ratios sowie vermehrter Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln bei unübersichtlichen Sichtverhältnissen sowie zur Differenzierung von präokklusiven Stenosen gegenüber den Gefäßverschlüssen zu empfehlen. Außer der bereits erwähnten Validierung soll die Kontinuität der Ausbildung sowie die Supervision der angehenden Sonographeure stets gewährleistet sein.



## Abstract

This study compared the additional information derived from the non-invasive and minimally invasive diagnostic methods of Doppler/duplex sonography and MR angiography, which are routinely used in the diagnosis of cerebral ischaemia. 'Additional information' was defined as lesions in the arteries supplying the brain with the exception of ipsilateral symptomatic ICA.

The study also investigated and compared the two methods' effectiveness regarding the detection of tandem stenoses of the ipsilateral ICA.

The third objective of this study was to investigate the two diagnostic methods' concordance regarding ICA stenosis grading. To do so, the study specifically compared two non-invasive and minimally invasive diagnostic methods to one another without recourse to DSA, which is still regarded as the "golden standard", as a reference method. This comparison explicitly avoided the use of DSA, which is commonly and widely used in the investigation of similar issues, because of its side effect profile and significant cost. This comparison also expressly focussed on differentiating between ipsilateral and contralateral ICAs in its analyses.

Within the framework of the three research questions outlined above, the study also investigated the demographic structure of the patient cohort and the distribution of cardiovascular risk factors, and calculated the average PSVs for the ICA stenosis groups as specified under the NASCET criteria for both the ipsilateral and contralateral vessels.

The study included 84 patients that were admitted to the neurology clinic at our hospital during the period from 01.01.2007 to 31.12.2008 with symptoms of cerebral infarction, TIA and epileptic seizure based on cerebral underperfusion and, because of their highly symptomatic ICA stenosis, were treated with surgical disobliteration of the vessel at the vascular surgery clinic at our hospital. Of these patients, 60 underwent both of the above diagnostic procedures as part of the normal diagnostic investigations performed.

The study revealed that MR angiography is significantly superior to Doppler/duplex sonography regarding the provision of additional information (68.3% vs. 8.3%,  $p < 0.001$ ). Most of the additional information obtained through MRA in this study was from the vertebrobasilar (38.6%) and intracranial vessels (35.7%), which are often described in the literature as areas in which Doppler/duplex sonography performs poorly. However, Doppler/duplex sonography outperformed MRA in the provision of

additional information regarding extracranial anterior circulation (55.6% vs. 20% from MRA).

In keeping with the few literature sources available on this subject, the findings regarding the methods' effectiveness in detecting ipsilateral tandem stenoses were totally discordant ( $\kappa=-0.029$ ,  $p=0.737$ ). None of the two diagnostic methods was significantly better than the other. However, MRA identified six-times as many ipsilateral tandem stenoses than Doppler/duplex sonography. The analysis of the common cardiovascular risk factors revealed that a disproportionately high number of patients in the patient group with the ipsilateral tandem stenoses had a history of cerebral ischaemia (51.7% vs. 26.4% of the patient group without tandem stenoses) and of regular nicotine/alcohol use (28.6% vs. 15.1% and 9.4% respectively in the patient group without tandem stenoses, however, neither of which are significant). Even though these data are plausible, more patients are required to confirm this trend. The investigation of the correlation between the two diagnostic methods' grading of ICA stenoses showed that there was a high level of discord between the two (26.7% for the ipsilateral and 21.7% for the contralateral side), which is in line with the levels cited in the literature. Both diagnostic methods produced concordant findings, with regard to which it is remarkable that this concordance was far more pronounced on the asymptomatic side ( $r=0.874$ ) than on the symptomatic side ( $r=0.616$ ). This phenomenon is described as very rare in the literature and thought to be due to changes in the haemodynamic flow characteristics and the limits of diagnostic imaging regarding vessels that have undergone severe pathological changes on the side that has turned symptomatic.

This finding implies that the reliability of pre-operative diagnostic examinations can be increased by combining the two diagnostic methods.

The often better correlation results found by the many comparative studies cited in the literature are probably partly due to the lack of differentiation between the ipsi- and contralateral vessels and to patient cohorts with a large number of asymptomatic healthy arteries.

The Doppler/duplex sonography led to four preocclusive ICA stenoses being mistaken for occlusion.

The averages calculated for the PSVs for the respective stenosis groups were higher than the PSV limit values commonly cited in the literature. These values were also slightly higher than those calculated for the contralateral side. Both of these findings could be due to the patient cohort's composition, which only included patients with

ipsilateral ICA that had undergone severe pathological changes and had become symptomatic.

The above leads to the following conclusions:

MRA provides significantly more additional information than Doppler/duplex sonography. When grading ICA stenosis, it is vital to differentiate between the ipsi- and the contralateral arteries. Despite their many advantages, the results obtained with these non-invasive and minimally invasive diagnostic methods should always be treated with caution and, if the findings are discordant but important to treatment, should be supplemented with a standardised reference method. The two diagnostic methods should therefore be internally validated against a reference method - where necessary, taking into account surgical specimens.

We recommend to the hospital's Doppler laboratory to include additional parameters, such as EDV or, where relevant, PSV ratios, and to make more frequent use of ultrasound contrast agents when imaging produces poor results and in order to differentiate between preocclusive stenoses and vascular occlusions, to ensure the correct diagnosis. As well as the validation mentioned above, it is also important to ensure that sonographers always continue to receive further training and that trainee sonographers always work under supervision.

## 7. Literaturverzeichnis

- AbuRahma AF, Richmond BK, Robinson PA, Khan S, Pollack JA, Alberts S. 1995. Effect of contralateral severe stenosis or carotid occlusion on duplex criteria of ipsilateral stenoses: Comparative study of various duplex parameters. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 22:751-62
- Adams HP, Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, et al. 2007. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38:1655-711
- Aidinian G, Weiswasser JM, Arora S, Abularrage CJ, Singh N, Sidawy AN. 2006. carotid plaque morphologic characteristics. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy* 18:63-70
- Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. 1999. AHA scientific statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30:2502-11
- Alexandrov A. 2003. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. *Curr Cardiol Rep* 5:141-7
- Alexandrov AV, Demchuk AM, Wein TH, Grotta JC. 1999. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke* 30:1604-9
- Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC. 1997. Grading carotid stenosis with ultrasound. An interlaboratory comparison. *Stroke* 28:1208-10
- Anderson CM, Saloner D, Tsuruda JS, Shapeero LG, Lee RE. 1990. Artifacts in maximum-intensity-projection display of MR angiograms. *AJR Am J Roentgenol* 154:623-9
- Arlart IP, Bongartz GM, Marchal G. 2002. *Magnetic resonance angiography*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- Back MR, Rogers A, Wilson JS, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF. 2003. Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *Journal of Vascular Surgery* 38:422-31
- Back MR, Wilson JS, Rushing G, Stordahl N, Linden G, et al. 2000. Magnetic resonance angiography is an accurate imaging adjunct to duplex ultrasound scan in patient selection for carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery* 32:429-40

- Barboriak D, Provenzale J. 1998. MR arteriography of intracranial circulation. *Am. J. Roentgenol.* 171:1469-78
- Barnett H, al e. 1991. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325:445-53
- Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, et al. 2000. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 283:1429-36
- Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, et al. 1998. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339:1415-25
- Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. 1999. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594-7
- Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G. 1998. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study. *Stroke* 29:1562-6
- Berlit P. 2006. *Klinische Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, et al. 1994. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64-7
- Blacker DJ, Flemming KD, Wijdicks vertebrobasilar EFM. 2003. Risk of ischemic stroke in patients with symptomatic stenosis undergoing surgical procedures. *Stroke* 34:2659-63
- Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. 1995. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med* 122:360-7
- Bongartz GM. 1996. *Magnetic resonance angiography*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 153-71 pp.
- Boos M, Scheffler K, Ott HW, Radü EW, Bongartz G. 1997. Conventional MRA and contrast- enhanced MRA of extracranial vessel segments. *Der Radiologe* 37:515-28
- Borisch I, Horn M, Butz B, Zorger N, Draganski B, et al. 2003. Preoperative evaluation of carotid artery stenosis: comparison of contrast-enhanced MR angiography and duplex sonography with digital subtraction angiography. *American Journal of Neuroradiology* 24:1117-22
- Brennan P, Silman A. 1992. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 304:1491-4

- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. 2007. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 188:586-92
- Bühl A. 2010. *PASW 18 Einführung in die moderne Datenanalyse*. München: Pearson Studium
- Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. 1994. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 25:951-7
- Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-van der Woude T, Mali WPTM, Kappelle LJ, et al. 2004. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology* 233:101-12
- Busse O, Martynov M, R Zb. 1997. Magnetic resonance angiography in patients with ischemic vertebrobasilar stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 97:45-50
- Caplan LR. 1993. Brain embolism, revisited. *Neurology* 43:1281-7
- Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. 1996. Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 27:695-9
- Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR, Gillard JH, Roditi GH, et al. 2009. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests. Individual patient data meta-analysis. *Radiology* 251:493-502
- Clevert D-A, Johnson T, Michaely H, Jung EM, Flach PM, et al. 2006. High-grade stenosis of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. *European Journal of Radiology* 60:379-86
- Cohen J. 1960. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 20:37-46
- Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, et al. 2007. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 245:168-75
- de Bray JM, Missoum A, Dubas F, Emile J, Lhoste P. 1997. Detection of vertebrobasilar intracranial stenoses: transcranial Doppler sonography versus angiography. *J Ultrasound Med* 16:213-8
- Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad K-O, Wright VL, et al. 2008. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 39:2237-48
- Derdeyn CP. 2003. Catheter angiography is still necessary for the measurement of carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1737-8

- Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, de Freitas G, van Melle G. 2002. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol* 59:567-73
- Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, Cloft HJ. 2004. Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clinic Proceedings* 79:937-44
- Doppler C. 1842. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlung der königlichen böhmischen Gesellschaft der Wissenschaften, Prag*:465
- ECST. 1991. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *The Lancet* 337:1235-43
- ECST. 1998. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379-87
- Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. 1994. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 25:304-8
- Ernst E, Resch KL. 1993. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118:956-63
- Evers S, Koch HG, Grotemeyer KH, Lange B, Deufel T, Ringelstein EB. 1997. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 54:1276-82
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS-Study), Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, et al. 1995. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273:1421-8
- Faries PL, Chaer RA, Patel S, Lin SC, DeRubertis B, Kent KC. 2006. Current management of extracranial carotid artery disease. *Vascular and Endovascular Surgery* 40:165-75
- Faught WE, Mattos MA, van Bemmelen PS, Hodgson KJ, Barkmeier LD, et al. 1994. Color-flow duplex scanning of carotid arteries: new velocity criteria based on receiver operator characteristic analysis for threshold stenoses used in the symptomatic and asymptomatic carotid trials. *J Vasc Surg* 19:818-27; discussion 27-8
- Flossmann E, Rothwell PM. 2003. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 126:1940-54
- Friese S, Krapf H, Fetter M, Klose U, Skalej M, Küker W. 2001. Ultrasonography and contrast-enhanced MRA in ICA-stenosis: is conventional angiography obsolete? *Journal of Neurology* 248:506-13

- Gaitini D, Soudack M. 2005. Diagnosing carotid stenosis by Dopple sonography: state of the art. *J Ultrasound Med* 24:1127-36s
- Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, et al. 1994. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 20:288-95
- Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, et al. 1991. Alcohol consumption-a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 90:489-97
- Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, Chiu D, Reed DM, Yano K. 1995. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 155:686-94
- Goldstein LB, McCrory DC, Landsman PB, Samsa GP, Ancukiewicz M, et al. 1994. Multicenter review of preoperative risk factors for carotid endarterectomy in patients with ipsilateral symptoms. *Stroke* 25:1116-21
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, et al. 2003. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference1. *Radiology* 229:340-6
- GraphPad Software I. 1995-2009. *Quick Calcs: Online calculators for sientists*. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/pvalue1.cfm> (Zugriff am 15.05.2010)
- Gulli GMD, Khan SM, Markus HSF. 2009. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. [Article]. *Stroke* 40:2732-7
- Guzman R. 1998. Appropriate imaging before carotid endarterectomy. *Canadian Journal of Surgery* 41:218-23
- Hamann GF, Diener HC. 2000. Current status on the therapy of carotid artery stenosis. *Dtsch Med Wochenschr* 125:1505-10
- Hausmann R, Müller E. 1992. [Magnetic resonance angiography: physical principles and clinical applications]. *Aktuelle Radiol* 2:277-84
- Heijenbrok-Kal MH, Nederkoorn PJ, Buskens E, van der Graaf Y, Hunink MG. 2005. Diagnostic performance of duplex ultrasound in patients suspected of carotid artery disease: the ipsilateral versus contralateral artery. *Stroke* 36:2105-9
- Heiserman JE. 2005. Measurement error of percent diameter carotid stenosis determined by conventional angiography: implications for noninvasive evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2102-7
- Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, et al. 1994. Neurologic complications of cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1401-7; discussion 8-11



- Henderson RD, Steinman DA, Eliasziw M, Barnett HJM. 2000. Effect of contralateral carotid artery stenosis on carotid ultrasound velocity measurements. *Stroke* 31:2636-40
- Honish C, Sadanand V, Fladeland D, Chow V, Pirouzmand F. 2005. The reliability of ultrasound measurements of carotis stenosis compared to MRA and DSA. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 32:465-71
- Hood DB, Mattos MA, Mansour A, Ramsey DE, Hodgson KJ, et al. 1996. Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 23:254-61
- Huston J, Nichols DA, Luetmer PH, Rydberg CH, Lewis BD, et al. 1998. MR angiographic and sonographic indications for endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:309-15
- Jackson MR, Chang AS, Robles HA, Gillespie DI, Olsen SB, et al. 1998. Determination of 60% or greater carotid stenosis: a prospective comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasound with conventional angiography. *Annals of Vascular Surgery* 12
- Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. 2005. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 41:962-72
- Johnston DC, Eastwood JD, Nguyen T, Goldstein LB. 2002. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of carotid arteries: utility in routine clinical practice. *Stroke* 33:2834-8
- Johnston DC, Goldstein LB. 2001. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology* 56:1009-15
- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hubbe P, Olsen TS. 1995. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study. *Stroke* 26:1178-82
- Kallmes DF, Omary RA, Dix JE, Evans AJ, Hillman BJ. 1996. Specificity of MR angiography as a confirmatory test of carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1501-6
- Kent CK, Kuntz K, Patel MR, Kim D, Klufas RA, et al. 1995. Perioperative imaging strategies for carotid endarterectomy: an analysis of morbidity and cost-effectiveness in symptomatic patients. [Article]. *JAMA* 274:888-93
- Kenton AR, Martin PJ, Abbott RJ, Moody AR. 1997. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute stroke. *Stroke* 28:1601-6
- Khan S, Rich P, Clifton A, Markus HS. 2009. Noninvasive detection of vertebral artery stenosis: a comparison of contrast-enhanced MR angiography, CT angiography, and ultrasound. *Stroke* 40:3499-503

- Kidwell CS, Villablanca JP, Saver JL. 2000. Advances in neuroimaging of acute stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2:126-35
- Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. 2001. Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:413-7
- Korteweg MA, Kerkhoff H, Bakker J, Elgersma OEH. 2008. Efficacy of patient selection strategies for carotid endarterectomy by contrast-enhanced MRA on 1 T machine and duplex ultrasound in a regional hospital. *Clinical Radiology* 63:174-83
- Lange C, Ziese T. 2006. *Gesundheit in Deutschland*. Berlin: Robert-Koch-Institut
- Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, et al. 2009. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. [Miscellaneous Article]. *Stroke* 11
- Laub G. 1994. Grundlagen der MR-Angiographie. *Der Radiologe* 34:416-22
- Layton KF, Huston J, 3rd, Cloft HJ, Kaufmann TJ, Krecke KN, Kallmes DF. 2007. Specificity of MR angiography as a confirmatory test for carotid artery stenosis: is it valid? *Am. J. Roentgenol.* 188:1114-6
- Li ZY, Taviani V, Tang T, Sutcliffe MP, Gillard JH. 2010. The hemodynamic effects of in-tandem carotid artery stenosis: implications for carotid endarterectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 19:138-45
- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. 1994. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 309:11-5
- Link J, Brossmann J, Grabener M, Mueller-Huelsbeck S, Steffens JC, et al. 1996. Spiral CT angiography and selective digital subtraction angiography of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:89-94
- Lord RS, Raj TB, Graham AR. 1987. Carotid endarterectomy, siphon stenosis, collateral hemispheric pressure, and perioperative cerebral infarction. *J Vasc Surg* 6:391-7
- Lovelock C, Mitchell P, Brown J, Campbell D, Field P, et al. 2003. Is Doppler ultrasound sufficient as the sole investigation before carotid endarterectomy? *J Clin Neurosci* 10:420-4
- Lowry R. 2001-2010. *Vassarstats: Website for statistical computation*. <http://faculty.vassar.edu/lowry/kappa.html> (Zugriff am 15.05.2010)
- Mackey WC, O'Donnell TF, Jr., Callow AD. 1989. Carotid endarterectomy in patients with intracranial vascular disease: short-term risk and long-term outcome. *J Vasc Surg* 10:432-8
- MacMahon S, Rodgers A. 1994. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 12:S5-14

- Man BL, Fu YP, Chan YY, Lam W, Hui ACF, et al. 2009. Lesion patterns and stroke mechanisms in concurrent atherosclerosis of intracranial and extracranial vessels. [Article]. *Stroke* 40:3211-5
- Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. 2009. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain* 132:982-8
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, et al. 2001. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 345:1740-6
- Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, et al. 1998. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 29:908-12
- McCrory DC, Goldstein LB, Samsa GP, Oddone EZ, Landsman PB, et al. 1993. Predicting complications of carotid endarterectomy. *Stroke* 24:1285-91
- Mittl RL, Jr., Broderick M, Carpenter JP, Goldberg HI, Listerud J, et al. 1994. Blinded-reader comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography for carotid artery bifurcation stenosis. *Stroke* 25:4-10
- Modaresi KB, Cox TC, Summers PE, Jarosz JM, Verma H, et al. 1999. Comparison of intra-arterial digital subtraction angiography, magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography for measuring carotid artery stenosis. *British Journal of Surgery* 86:1422-6
- Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, Taylor LM, Jr., Lee RW, et al. 1993. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg* 17:152-7; discussion 7-9
- Moore WS. 2003. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation is unnecessary. *Stroke* 34:1816-7; discussion 9
- Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, et al. 1995. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 26:188-201
- Morasch MD. 2005. New diagnostic imaging techniques. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy* 17:341-50
- Muhs B, Gagne P, Wagener J, Baker J, Ortega M, et al. 2005. Gadolinium-enhanced versus time-of-flight magnetic resonance angiography: what is the benefit of contrast enhancement in evaluating carotid stenosis? *Ann Vasc Surg* 19:823-8
- Nederkoorn PJ, Mali WPTM, Eikelboom BC, Elgersma OEH, Buskens E, et al. 2002. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis. Accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 33:2003-8

- Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MGM. 2003. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 34:1324-32
- Nitz WR, Bradley WG, Jr., Watanabe AS, Lee RR, Burgoyne B, et al. 1992. Flow dynamics of cerebrospinal fluid: assessment with phase-contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. *Radiology* 183:395-405
- Nonent M, Ben Salem D, Serfaty JM, Buthion V, Pasco-Papon A, et al. 2010. Overestimation of moderate carotid stenosis assessed by both Doppler US and contrast enhanced 3D-MR angiography in the CARMEDAS study. *J Neuroradiol*
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. 1991. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325:445-53
- Ozaki CK, Irwin PB, Flynn TC, Huber TS, Seeger JM. 1999. Surgical decision making for carotid endarterectomy and contemporary magnetic resonance angiography. *The American Journal of Surgery* 178:182-4
- Park JH, Kim JM, Roh JK. 2007. Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:954-8
- Patel MR, Kuntz KM, Klufas RA, Kim D, Kramer J, et al. 1995. Preoperative assessment of the carotid bifurcation. Can magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke* 26:1753-8
- Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, Lewis SC, Wright AR, et al. 2002. Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:21-8
- Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. 1995. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 346:1395-8
- Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. 1996. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335:8-15
- Phan T, Huston J, III, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RD, Jr. 2001. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels: experience with 422 patients. *Stroke* 32:2282-6
- Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, Harrison DC, Geller SC. 1993. Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *J Magn Reson Imaging* 3:877-81
- Qureshi AI, Isa A, Cinnamon J, Fountain J, Ottenlips JR, et al. 1998. Magnetic resonance angiography in patients with brain infarction. *J Neuroimaging* 8:65-70

- Remonda L, Senn P, Barth A, Arnold M, Lovblad K-O, Schroth G. 2002. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:213-9
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. 1994. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 343:940-3
- Rothwell PM. 2003. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation prior to carotid endarterectomy is unnecessary: the argument against. *Stroke* 34:1817-9
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. 2004. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915-24
- Rouleau PA, Huston J, 3rd, Gilbertson J, Brown RD, Jr., Meyer FB, Bower TC. 1999. Carotid artery tandem lesions: frequency of angiographic detection and consequences for endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:621-5
- Runck F, Steiner RP, Bautz WA, Lell MM. 2008. MR imaging: influence of imaging technique and postprocessing on measurement of internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1736-42
- Saouaf R, Grassi CJ, Hartnell GG, Wheeler H, Suojanen JN. 1998. Complete MR angiography and Doppler ultrasound as the sole imaging modalities prior to carotid endarterectomy. *Clinical Radiology* 53:579-86
- Scarabino T, Carriero A, Giannatempo GM, Marano R, De Matthaeis P, et al. 1999. Contrast-enhanced MR angiography (CE MRA) in the study of the carotid stenosis: comparison with digital subtraction angiography (DSA). *J Neuroradiol* 26:87-91
- Schellinger PD, Richter G, Köhrmann M, Dörfler A. 2007. Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 24:16-23
- Schuknecht BF, Schäuble B, Pangalu A, Valavanis A. 1996. Farbkodierte Duplexsonographie extrakranieller vaskulärer Läsionen. *Der Radiologe* 36:1-11
- Schuler JJ, Flanigan DP, Lim LT, Keifer T, Williams LR, Behrend AJ. 1982. The effect of carotid siphon stenosis on stroke rate, death, and relief of symptoms following elective carotid endarterectomy. *Surgery* 92:1058-67
- Seidel G, Kaps M, Gerriets T. 1995. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 26:2061-6
- Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. 2000. Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *Am. J. Roentgenol.* 175:455-63

- Shinton R, Beevers G. 1989. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298:789-94
- Simonetti G, Bozzao A, Floris R, Silvestrini M. 1998. Non-invasive assessment of neck-vessel pathology. *European Radiology* 8:691-7
- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, et al. 2004. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 62:1468-81
- Statistisches Bundesamt Deutschland. 2006. *Krankheitskosten je Einwohner in €*. . <http://www.gbe-bund.de> (Zugriff: 20.03.2010)
- Statistisches Bundesamt Deutschland. 2009a. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen)*. . <http://www.gbe-bund.de> (Zugriff: 20.03.2010)
- Statistisches Bundesamt Deutschland. 2009b. *Todesursachenstatistik bis 2008*. <http://www.gbe-bund.de> (Zugriff: 20.03.2010)
- Sumner DS. 1990. Use of color-flow imaging technique in carotid artery disease. *Surg Clin North Am* 70:201-11
- Suwanwela N, Can U, Furie KL, Southern JF, Macdonald NR, et al. 1996. Carotid Doppler ultrasound criteria for internal carotid artery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc carotid endarterectomy specimens. *Stroke* 27:1965-9
- Touze E, Toussaint J-F, Coste J, Schmitt E, Bonneville F, et al. 2007. Reproducibility of high-resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. *Stroke* 38:1812-9
- U-King-Im JMKS, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJP, Hollingworth W, et al. 2004. Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods. *Stroke* 35:2083-8
- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. 2006. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 367:1503-12
- Wardlaw JM, Lewis SC, Humphrey P, Young G, Collie D, Warlow CP. 2001. How does the degree of carotid stenosis affect the accuracy and interobserver variability of magnetic resonance angiography? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:155-60
- The WASID Study Group. 1998. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. *Stroke* 29:1389-92
- Wasserman BA, Wityk RJ, Trout HH, III, Virmani R. 2005. Low-grade carotid stenosis: looking beyond the lumen with MRI. *Stroke* 36:2504-13

- Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U. 1991. Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke* 22:1117-23
- Weiß C. 2008. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag
- Widder B, Görtler M. 2004. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag
- Widder B, von Reutern GM, Neuerburg-Heusler D. 1986. Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna. *Ultraschall in der Medizin* 7:70-5
- Wildemann B, Fogel W, Grau A. 2002. *Therapieleitfaden Neurologie*. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer
- Willinek WA, von Falkenhausen M, Born M, Gieseke J, Holler T, et al. 2005. Noninvasive detection of steno-occlusive disease of the supra-aortic arteries with three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography: a prospective, intra-individual comparative analysis with digital subtraction angiography. *Stroke* 36:38-43
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-8
- Wong KS, Li H. 2003. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 34:2361-6

## 8. Anlagen

### 8.1. Dopplersonographische Untersuchung

Untersuchungsablauf (in der aufgeführten Reihenfolge) bei der dopplersonographischen Untersuchung der intrakraniellen und vertebro-basilären Gefäße sowie der Aa. subclaviae:

- A. supratrochlearis rechts, (8 MHz, CW-Technik)
- A. supratrochlearis links, (8 MHz, CW-Technik)
- A. vertebralis im Abschnitt V3 rechts, (4 MHz, PW-Technik)
- A. subclavia rechts (Flussrichtung: von der Sonde weg), (4 MHz, CW-Technik)
- A. subclavia rechts (Flussrichtung: auf die Sonde zu), (4 MHz, CW-Technik)
- A. vertebralis im Abschnitt V3 links, (4 MHz, PW-Technik)
- A. subclavia links (Flussrichtung: von der Sonde weg), (4 MHz, CW-Technik)
- A. subclavia links (Flussrichtung: auf die Sonde zu), (4 MHz, CW-Technik)
- A. ophthalmica rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- ACI-Siphon rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- A. ophthalmica links, (2 MHz, PW-Technik)
- ACI-Siphon links, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri media rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- ACI-Bifurkation rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri posterior rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri anterior rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri media links, (2 MHz, PW-Technik)
- ACI-Bifurkation links, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri posterior links, (2 MHz, PW-Technik)
- A. cerebri anterior links, (2 MHz, PW-Technik)
- A. basilaris, (2 MHz, PW-Technik)
- A. vertebralis im Abschnitt V4 rechts, (2 MHz, PW-Technik)
- A. vertebralis im Abschnitt V4 links, (2 MHz, PW-Technik)



## 8.2. Doppler-/Duplexsonographie (Untersuchungsbogen) der Klinik für Neurologie des Klinikums Fulda

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda  
Klinik für Neurologie

### Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. T. Neumann-Haefelin

Telefon-Durchwahl: (0661) 84-5531

Telefax-Durchwahl: (0661) 84-5533

E-Mail: Tobias.Neumann-Haefelin@klinikum-fulda.de

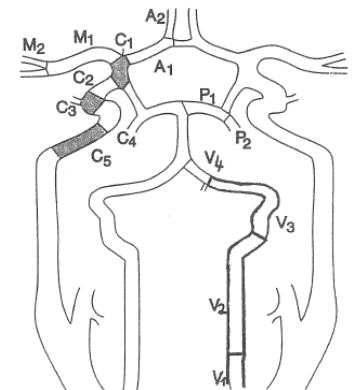
<b>Diagnose:</b>	<input type="checkbox"/> ECD	<input type="checkbox"/> PFO-Test
<b>Fragestellung:</b>	<input type="checkbox"/> TCD	<input type="checkbox"/> Emboliedetektion
<b>ICD:</b>	<input type="checkbox"/> F-ECD	<input type="checkbox"/> CO <sup>2</sup> -Doppler
	<input type="checkbox"/> F-TCD	<input type="checkbox"/> Signalverstärker
	<b>Datum:</b>	<b>Arzt:</b>

#### Indirekter Doppler:

	Rechts (cm/s)	Links (cm/s)
A. supratrochlearis		
Flow bei Kompression		

#### Direkter Doppler:

A. carotis communis		
A. carotis externa		
A. carotis interna Bulbus		
Submand.		
A. vertebralis V1		
V3		
A. subclavia		



#### Transorbitale Beschallung:

A. ophtalmica		
A. carotis interna im Siphon		

#### Beurteilung:

#### Transtemporale Beschallung:

A. cerebri media		
ACI in der Bifurkation		
A. cerebri anterior		
A. cerebri posterior		

#### Occipitale Beschallung:

A. vertebralis re.	von	bis	
A. vertebralis li.	von	bis	
A. basilaris	von	bis	

Datum/Untersucher

### 8.3. MRA-Protokolle

**Tabelle 32:** MRA-Protokoll (3D-TOF-MRA)

FOV:	anterior-posterior: 200 mm
	rechts-links: 200 mm
	kaudal-kranial: 70 mm
Voxelgröße:	anterior-posterior: 0,543 mm
	rechts-links: 0,820 mm
	kaudal-kranial: 0,700 mm
Anzahl der Schichten:	100
Ausrichtung der einzelnen Schichten:	transversal
Überlappungsausrichtung der Schichten:	von rechts nach links
TE:	6,9 ms
TR:	21 ms
Flipwinkel:	20°
Angiographie:	Inflowtechnik
TONE pulse Technik:	ja
Startwinkel:	17°
Ausrichtung:	von kaudal nach kranial
Referenzgewebe:	Blut
Bildnachverarbeitung:	MIP

**Tabelle 33:** MRA-Protokoll (CE-MRA)

FOV:	anterior-posterior: 59 mm
	rechts-links: 199 mm
	kaudal-kranial: 210 mm
Voxelgröße:	anterior-posterior: 0,45 mm
	rechts-links: 0,69 mm
	kaudal-kranial: 0,69 mm
Anzahl der Schichten:	130
Ausrichtung der einzelnen Schichten:	koronar
Überlappungsausrichtung der Schichten:	von rechts nach links
TE:	5 ms
TR:	1,82 ms
Flipwinkel:	30°
Angiographie:	kontrastmittelunterstützt
TONE pulse Technik:	ja
Referenzgewebe:	Gadolinium, T1=50 ms
Bildnachverarbeitung:	MIP

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Abel, Angermüller, Bähr, Bartram, Bauer, Bluthardt, Breit, Büchler, Butters, Debus, v. Deimling-Hagemann, Eckart, Erdinger, Ewerbeck, Fiehn, Frühmorgen, Germann, Gerner, Gorgas, Göser, Gradmann, Gromer, Hacke, Hartmann, Herfarth, Ho, Hofmann, Hohenfellner, Kartenbeck, Kaufmann, Katus, Kinscherf, Krastel, Kritz, Latscha, Mannel, Martin, Mattern, Mehmel, Meinck, Mense, J. Metz, U. Metz, Morcos, Nawroth, Raphael, Reißer, Schabet, Scheuermann, Schiedeck, Schmidt, Schmidt-Gayk, Schwabe, Schweitzer, Sonntag, Spilker, Storch-Hagenlocher, Stremmel, Strowitzki, Szabo, Szecsenyi, Tiedemann, Trepel, Triebig, Unsicker, Unterberg, Veit, Verres, Victor, Walker, Wannenmacher, Weidauer, Wildemann, Zeier

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wäre nicht ohne die Unterstützung einiger Personen zustande gekommen, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas H. Jacobs danke ich für die Überlassung des sehr interessanten Themas und das in mich gesetzte Vertrauen. Viele konstruktive Gespräche und wissenschaftliche Anregungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Erich Hofmann für die Unterstützung bei den neuroradiologischen Fragestellungen.

An dieser Stelle möchte ich auch den Mitarbeitern des Dopplerlabors der Neurologischen Klinik Dr. med. Alexander Stock und Constanze Zänker sowie den Mitarbeitern der Radiologischen Klinik Annette Grösch und Jutta Hohmann für die tatkräftige Unterstützung danken.

Für die Bereitstellung der MRA-Protokolle gilt mein Dank dem Mitarbeiter des Philips Healthcare Deutschland Dipl. Ing. Ingo Cornelius.

Für die Unterstützung in den statistischen Fragen möchte ich dem Mitarbeiter des biometrischen Instituts der Universität Marburg Herrn Dipl. math. Brandon Greene danken.

Einen ganz besonderen Dank möchte für die großartige Hilfe Dr. rer. nat. Carina Hohmann sowie Dr. med. Martin Kurosich aussprechen.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Irina und meinen Eltern für ihre Liebe, ihre Unterstützung und Ihre Zuversicht, ohne die ich nie soweit gekommen wäre.